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

REGULACIÓN M 28 - 13

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN NATURAL DE USO HUMANO

Avenida 17, No. 170005, entre 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, La Habana, Cuba, CP 11600. Apartado Postal 16065
Telf: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023. E-mail: cecmed@cecmed.sld.cu Web: www.cecmed.sld.cu

TABLA DE CONTENIDO

No.	CONTENIDO	PÁGINA
1.	GENERALIDADES	3
2.	DEFINICIONES	3
3.	INFORMACION GENERAL	6
4.	DOCUMENTACIÓN PARA LA INSCRIPCIÓN Y LA RENOVACIÓN EN EL REGISTRO SANITARIO	11
	Módulo 1 MN. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL	12
	Módulo 2 MN. INFORMACIÓN DE CALIDAD Sustancia(s) activa(s) y excipientes	17
	Módulo 3 MN. INFORMACIÓN DE CALIDAD Producto terminado	22
	Módulo 4 MN. INFORMACIÓN NO CLÍNICA	28
	Módulo 5 MN. INFORMACIÓN CLÍNICA	36
	Módulo 6 MN. INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO	40
5.	BIBLIOGRAFÍA	44
6.	ANEXOS	
	Anexo No. 1 MN. Requisitos formales de la documentación	46
	Anexo No. 2 MN. Información sobre el medicamento que debe brindarse al paciente en los textos de los materiales de envase impresos	48
	Anexo No. 3 MN. Información a presentar para elaborar el Resumen de las Características del Producto (RCP)	49

1. GENERALIDADES

La Ley 41 de 1983, Ley de la Salud Pública, en su SECCIÓN SEXTA sobre el Registro Sanitario, en su ARTÍCULO 102 establece que los productos medicamentosos tanto nacionales como de importación, se ponen en circulación, previa inscripción en el Registro Sanitario del Ministerio de Salud Pública.

El Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, señala la obligatoriedad de la inscripción de los medicamentos en el Registro al efecto, para poder circular en el país y establece que para formular las solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación deben cumplimentarse los requisitos vigentes.

Los acuerdos tomados por la Organización Mundial de la Salud relacionados con la reformulación de la reglamentación para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de los medicamentos de origen natural, así como las tendencias internacionales actuales y los avances en la actividad reguladora y normativa lograda por el CECMED en este campo, hacen necesaria la revisión y actualización de los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro Sanitario de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano actualmente vigentes, en lo adelante Registro Sanitario.

La presente Regulación tiene como objetivo, actualizar los “Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el registro de medicamentos de origen natural de uso humano”, que son de aplicación para los medicamentos de origen vegetal, mineral y animal, elaborados como especialidades farmacéuticas a escala industrial, que circularán en la República de Cuba, tanto de fabricación nacional como para los de importación.

Estos requisitos no serán aplicables a los siguientes productos:

a) Drogas vegetales y/o preparados vegetales, sustancias de origen animal y sustancias de origen mineral considerados como material de partida.
b) Medicamentos de origen natural elaborados localmente para cubrir necesidades regionales.
c) Medicamentos producidos con IFAs, obtenidos por síntesis química o por aislamiento de fuentes naturales.
d) Productos Biológicos.
e) Medicamentos Homeopáticos.
f) Medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales como preparaciones magistrales.
g) Preparaciones farmacéuticas para ensayos clínicos.

2. DEFINICIONES

2.1. Buenas Prácticas de Fabricación. Conjunto de requisitos y actividades relacionadas entre sí que aseguran que los productos sean consistentemente producidos y controlados de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.

2.2. Control de la Calidad. Parte de la gestión de la calidad orientada al cumplimiento de los requisitos de la calidad.

2.3. Droga vegetal. Planta principalmente entera, fragmentada o cortada, partes de la planta, algas, hongos, líquenes, no procesada, usualmente en forma seca y a veces en forma fresca.

Algunos exudados que no han sido sometidos a tratamiento específico son también considerados como droga vegetal. La droga vegetal es definida por el nombre botánico de acuerdo al sistema binomial (género, especie, variedad y autor). Son consideradas como sustancias activas, se conozcan o no sus constituyentes con actividad terapéutica.

2.4 Ensayo Clínico. Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos del (los) producto(s) en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al (los) producto(s) en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos del (los) producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
Las diferentes fases de los ensayos clínicos durante la estrategia de evaluación clínica de un producto en investigación pueden solaparse (Ej. Estudios fase I/II, fase II/III).

2.5. Excipiente. Sustancia o mezcla de sustancias que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica y cuya función es asegurar la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del medicamento.

2.6. Extractos. Preparaciones de consistencia líquida (extractos líquidos y tinturas), semisólida (extractos blandos y oleorresinas) y sólida (extractos secos), obtenidas normalmente a partir de material animal o vegetal desecado. Para algunas preparaciones, el material a extraer puede requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas.

2.7. Farmacovigilancia. Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación y la variación cuantitativa del riesgo de los efectos del uso agudo y crónico de los fármacos en el conjunto de la población o en subgrupo específicos de ellas.

2.8. Forma farmacéutica. Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

2.9. Informe periódico de seguridad (IPS). Resumen de la información global actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el Titular del registro o Fabricante, dado por la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar su relación beneficio/riesgo.

2.10. Material de partida. Material de origen natural (droga vegetal, mineral, parte o secreción de un animal, preparado vegetal, preparado de origen mineral y preparado de origen animal) con propiedades terapéuticas que se emplea para la fabricación de productos farmacéuticos.

2.11. Marcadores. Son constituyentes o grupos de constituyentes definidos químicamente de una droga vegetal, preparado vegetal o medicamento a base de plantas los cuales son de interés para propósitos de control, independientemente de si ellos tienen alguna actividad terapéutica o actividad farmacológica. Los marcadores sirven para calcular la cantidad de droga vegetal o preparados vegetales en el producto final si el marcador ha sido determinado cuantitativamente en la droga vegetal o preparado vegetal. Hay dos categorías de marcadores, los marcadores activos que son constituyentes o grupos de constituyentes, de los cuales generalmente se acepta que contribuyen al efecto terapéutico, y los marcadores analíticos que son constituyentes o grupos de constituyentes que sirven para propósitos analíticos.

2.12. Medicamento de Origen Natural (MN). Medicamento cuya sustancia activa se obtiene directamente o mediante procedimientos específicos, de tejidos animales, vegetales, minerales o de organismos microbianos y que tienen un uso justificado por la práctica de la medicina tradicional o bien por estudios científicos.

2.13. Nombre científico. Nombre de una especie declarado en el sistema binomial, escritos en idioma latín, según los Códigos Internacionales de Nomenclatura para cada disciplina, que permite ubicarla taxonómicamente.

2.14. Nombre común. Nombres vulgares con los que se conoce la especie en cada país.

2.15. Nombre comercial o marca comercial. Nombre de fantasía, palabra, signo, medio material cualquiera que sea su clase, su forma y su color, que permita identificar y distinguir productos y servicios.

2.16. Período de validez o vida útil. Período de tiempo durante el cual un medicamento, si se almacena correctamente, cumple con las especificaciones establecidas y que se determina mediante el correspondiente estudio de estabilidad. El período de validez es usado para establecer la fecha de vencimiento de cada lote.

2.17. Preparado vegetal. Son productos homogéneos obtenidos por sometimiento de la droga vegetal a tratamientos tales como fragmentación, extracción, destilación, expresión, purificación, concentración o fermentación. Este puede presentarse como droga vegetal en polvo, tinturas, extractos, aceites esenciales, jugos y exudados procesados. Son consideradas como sustancias activas, se conozcan o no sus constituyentes con actividad terapéutica.

2.18. Producto terminado. Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en su envase final y el etiquetado.

2.19. Registro Sanitario. Autorización oficial emitida por el CECMED mediante la cual se aprueba la comercialización de los medicamentos, tanto de fabricación nacional como de importación, una vez evaluada como satisfactoria su calidad, seguridad y eficacia, así como las características de su fabricante.

2.20. Requisitos para el consumo o nivel de dispensación. Son las limitaciones que se establecen para la circulación o dispensación del medicamento y que se denominan como: Para uso exclusivo de Hospital, Venta por Receta Médica, Venta libre y otras.

2.21. Sistema envase – cierre. Es la suma de componentes del envase que juntos contienen y protegen la forma farmacéutica. Este incluye el envase primario y el envase secundario, si este último está diseñado para proporcionar protección adicional al producto terminado. Un sistema de envase es equivalente a un sistema de envase cierre.

2.22. Sustancia activa. Sustancias o mezclas de sustancias afines con un efecto farmacológico específico que al ser administrado al organismo adquieren actividad farmacológica.

2.23. Titular del Registro Sanitario. Persona jurídica nacional o persona natural o jurídica extranjera autorizada por las autoridades competentes, a fabricar o comercializar medicamentos, a quien se otorga el Registro Sanitario.

3. INFORMACION GENERAL

3.1. Los requisitos para el registro se componen de dos apartados correspondientes a informaciones generales y definiciones, seis módulos que describen la documentación administrativa y legal, la de calidad para la sustancia activa y para el producto terminado, la no clínica y clínica que deben presentarse para solicitar la inscripción, un módulo para las solicitudes de renovación, así como la bibliografía y un total de tres anexos con informaciones sobre los requisitos formales de la documentación, textos de los materiales de envase impresos que debe brindarse al paciente y Resumen de las Características del Producto (RCP).

3.2. Los medicamentos se clasificarán, para los efectos del Registro, en una de las dos clases y cuatro categorías que se describen a continuación y que están basadas en los siguientes criterios:

a) Evidencias sobre el nivel de seguridad y eficacia demostrada.
b) Tiempo de uso y vigencia terapéutica del producto.

Clase I. Medicamento de origen natural nuevo: Es aquel en que se requiere demostrar su calidad, seguridad y eficacia y cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es menor de 5 años y se agrupa en dos categorías:

Categoría A: Medicamento de origen natural, con sustancias activas a las que se les atribuye una nueva propiedad terapéutica.

Categoría B: Medicamento de origen natural, con sustancias activas de uso conocido, que se presenta con una nueva:

- Forma farmacéutica y vía de administración.
- Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
- Asociación de sustancias activas.

Clase II. Medicamento de origen natural conocido: Es aquel cuya calidad se requiere demostrar. La seguridad y eficacia debe estar respaldada por información bibliográfica. Se agrupan en dos categorías:

Categoría C1: Medicamento de origen natural de uso médico bien establecido respaldado por información bibliográfica científica de estudios farmacológicos, toxicológicos y ensayos clínicos, del cual ya exista un similar registrado o, el o los componentes del medicamento tienen un uso médico claramente establecido, el cual cuenta con un tiempo en el mercado mayor de 5 años y no está incluido en el grupo de productos de categoría C2.

Categoría C2: Medicamento de origen natural de uso tradicional, respaldado por información bibliográfica que avale el uso medicinal durante un período mínimo de 30 años y que cumpla con los criterios indicados en el apartado 3.6.

Si un medicamento no clasifica claramente en algunas de las categorías descritas anteriormente, debe ser analizado caso a caso con el CECMED, de acuerdo a los procedimientos establecidos.

En la tabla siguiente se presenta de manera resumida la información requerida en cada una de las partes, para las diferentes categorías.

TIPO DE INFORMACION A PRESENTAR	CATEGORIA DEL MEDICAMENTO/MÓDULO A PRESENTAR			
	A	**B**	**C1**	**C2**
Información administrativa y legal	1 MN	1 MN	1 MN	1 MN
Información de calidad: Para Sustancia(s) activa(s)	2 MN	2 MN	2 MN	2 MN
Información de calidad: Para producto terminado	3 MN	3 MN	3 MN	3 MN
Información no-clínica	4 MN	Estudios con resultados experimentales farmacodinámicos farmacocinéticas y de seguridad del cambio propuesto	Bibliografía científica sobre la seguridad del medicamento bien establecido	Bibliografía o información que respalde el uso seguro del medicamento
Información clínica	5 MN	Fase del ensayo clínico correspondiente que avale el cambio propuesto	Bibliografía científica sobre el uso bien establecido del medicamento y estudios de postcomercializa -ción	Bibliografía o información sobre el uso médico tradicional

3.3. Las solicitudes de registro sanitario de un medicamento nuevo (Clase I, Categoría A ó B), deben ir acompañadas de la documentación con los resultados de los ensayos fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos, así como los resultados de los estudios farmacológicos y toxicológicos y de los estudios clínicos que se hayan realizado sobre el producto para demostrar su calidad, seguridad y eficacia. Esto incluye aquellos medicamentos de origen natural que se presente su solicitud de registro por primera vez o aquellos registrados que lleven en el mercado un tiempo menor de 5 años.

3.4. Cuando el solicitante pueda demostrar mediante referencias detalladas a la literatura científica publicada, que el componente o los componentes del medicamento tiene un uso farmacológico experimentado de reconocida eficacia (uso bien establecido) y un nivel aceptable de seguridad, no será necesario que presente sus propios resultados de los estudios no clínicos, ni de los ensayos clínicos, en cuyo caso el producto caerá en la categoría C. Esto incluye a aquellos medicamentos de origen natural similares registrados o aquellos que el o los componentes del medicamento tienen un uso médico bien establecido, con un tiempo en el mercado mayor de 5 años y no está incluido en el grupo de productos de categoría D.

3.5. Existe un importante número de medicamentos que cuentan con una larga tradición, pero no reúnen los requisitos de uso farmacológico experimentado de reconocida eficacia y un nivel aceptable de seguridad. Considerando las características especificas de estos medicamentos, especialmente su larga tradición de uso, se incluyen en esta categoría los medicamentos tradicionales, cuando cumplan con los siguientes criterios:

a) Que tengan indicaciones apropiadas exclusivamente para medicamentos tradicionales destinados y concebidos para su utilización sin el control de un facultativo médico a efectos de diagnóstico o de prescripción o seguimiento de un tratamiento.
b) Que se administren exclusivamente de acuerdo con una dosis o posología determinada.
c) Que se trate de preparados para uso oral, externo o por inhalaciones.
d) Que hayan tenido un uso farmacológico durante un período mínimo de 30 años anteriormente a la fecha de solicitud de registro sanitario para uso tradicional.
e) Que se disponga de información bibliográfica suficiente sobre seguridad y eficacia del uso tradicional.

La larga tradición del medicamento permite reducir la necesidad de ensayos clínicos, en la medida en que la eficacia del medicamento se puede deducir de su utilización y experiencia. Los estudios no clínicos pudieran no ser necesarios cuando el medicamento demuestre su seguridad en condiciones específicas de uso a partir de la información sobre su uso tradicional. Sin embargo, una larga tradición de uso no excluye la preocupación sobre la seguridad del producto, y por ello la autoridad sanitaria podrá solicitar elementos para evaluar la seguridad (riesgo/beneficio). La calidad del medicamento es independiente de su uso tradicional, por lo tanto no se hacen excepciones con las pruebas fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas.

3.6. En el Registro Sanitario del CECMED podrán ser presentadas solicitudes de Inscripción, Renovación o Modificación en dicho Registro, de cualquiera de los productos amparados en lo descrito en el Acápite 3 apartado 3.1 de la presente Regulación.

3.7. Para la solicitud de **Inscripción en el Registro Sanitario** deberá presentarse lo siguiente:

a) Formulario para las solicitudes de Inscripción en el Registro Sanitario, identificado con las siglas **IRMN,** vigente disponible en la página WEB del CECMED.

b) Un ejemplar del Expediente con la documentación de Registro que:
- Cumpla con los requisitos formales de la documentación establecidos en el **Anexo No. 1.**
-Contenga la información administrativa y legal, de calidad, no clínica y clínica que se especifica en las partes correspondientes, para las distintas categorías de medicamentos.

c) Información para actualizar el Resumen de las Características del Producto (RCP) de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No.3** en caso de que la información del aprobado y vigente se modifique.

Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.

d) Dos muestras del producto terminado en su envase original, de cada presentación, en caso de ser más de una.

3.8. Para la solicitud de **Renovación en el Registro Sanitario** que debe realizarse 150 días naturales antes del término de vigencia del mismo, deberá presentarse lo siguiente:

a) Formulario para la solicitud de renovación del Registro Sanitario, identificado con las siglas **RRMN**, vigente. Disponible en la página WEB del CECMED.

b) Un ejemplar del Expediente de Registro del producto que:

- Cumpla con los requisitos formales de la documentación establecidos en el **Anexo No. 1**.
- Contenga la información que se especifica en el **Módulo 6**, para las solicitudes de renovación del Registro Sanitario.

c) Información para elaborar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3** en caso que la información del aprobado y vigente se modifica.
Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.

3.9. El Titular del registro está en la obligación de solicitar la aprobación o informar durante el período de vigencia del registro del medicamento, las modificaciones relacionadas con las partes o módulos que conforman el expediente.

3.10. Constituyen modificaciones al Registro Sanitario, dentro de su período de vigencia, las siguientes:

3.10.1. **Modificaciones Tipo I:** Son aquellas que requieren de aprobación del CECMED para su implementación. Pueden ser mayores o menores:

a) **Modificaciones Tipo I - Mayores:** Son aquellas que originan variaciones que pueden incidir y modificar la calidad, seguridad y/o eficacia del producto.

b) **Modificaciones Tipo I - Menores:** Son aquellas que originan variaciones que tienen una potencialidad mínima de incidir y modificar la calidad, seguridad o la eficacia de producto, pero se modifican elementos administrativos, legales o de calidad que implican cambios en la documentación de registro, en el Certificado de Inscripción y Renovación o en el rotulado e información para el paciente y pública del producto registrado.

3.10.2. Modificaciones Tipo II: Son aquellas que requieren ser notificadas y pueden implementarse sin necesidad de la aprobación del CECMED.

El titular tiene la obligación de notificarla anualmente o según corresponda de acuerdo a lo establecido en las Regulaciones vigentes.

3.10.3. Para la **solicitud de modificación del Registro Sanitario de Medicamentos** deberá presentarse:

a) Formulario para la solicitud de modificación del Registro Sanitario, identificado con las siglas **MRMN**, vigente. Disponible en la página WEB del CECMED.

b) Un ejemplar del Expediente de Registro del producto que:

- Cumpla con los requisitos formales de la documentación establecidos en el **Anexo No. 1.**
- Contenga la información que corresponda de acuerdo al tipo de modificación solicitada, en correspondencia con lo establecido en las normativas sobre modificaciones al Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano vigentes, emitidas por el CECMED.

c) Muestras por duplicado, de los materiales de envase impresos para productos de importación, si el rotulado o la información del producto se modifique.

d) Propuestas de textos para impresos para productos nacionales, si el rotulado o la información del producto se modifique.

e) Información para actualizar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3**, en caso que la información del aprobado y vigente se modifica.

Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.

3.11. Las tarifas para las diferentes solicitudes de trámites para medicamentos de importación y para los de fabricación nacional, son las establecidas en el Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Científicos Técnicos que presta el CECMED, vigente y se abonarán una vez aceptados dichos trámites.

3.12. El CECMED, durante el proceso de evaluación de la solicitud de inscripción, renovación y modificación del Registro Sanitario del Medicamento de Origen Natural, tiene la potestad de solicitar otras informaciones relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, que considere relevante.

3.13. Como constancia de la aprobación del trámite de solicitud de Inscripción en el Registro Sanitario de Medicamento o de su Renovación o Modificación, el CECMED entregará un Certificado con la siguiente información:

3.13.1. Información general:

a) Número de identificación del certificado.
b) Identificación del tipo de certificado (Inscripción, Renovación o Modificación).
c) Nombre del producto.
d) Origen del producto.
e) Forma farmacéutica.
f) Titular del Registro, país.
g) Fabricante(s), país.
h) No. de Registro de Medicamento.
i) Fecha de inscripción en el Registro.
j) Fecha de vencimiento en el Registro.
k) Nombre, cantidad y referencia de calidad de la sustancia activa.
l) Referencia de calidad del producto terminado.
m) Presentación(es).
n) Condiciones de almacenamiento.
o) Período de validez.

3.13.2. Información particular:

3.13.2.1. Para el Certificado de Renovación:

a) Fecha de la última renovación.

3.13.2.2. Para el Certificado de Modificación:

a) Fecha de aprobación de la modificación.
b) Descripción de la modificación aprobada.

3.14. Como constancia de la aprobación del trámite de solicitud de modificación del Registro Sanitario de Medicamento, que no modifique la información descrita en el apartado 3.13.1 del Certificado de Registro, se entregará una carta de modificación con la siguiente información:

a) Número de identificación de la carta.
b) Nombre del producto.
c) Origen del producto.
d) Forma farmacéutica.
e) Titular del Registro, país.
f) Fabricante(s), país.
g) No. de Registro de Medicamento.
h) Fecha de inscripción en el Registro.
i) Fecha de vencimiento en el Registro.
j) Descripción de la modificación aprobada.
k) Fecha de aprobación de la modificación.
l) Condiciones de aprobación (en caso que proceda).

3.15. La vigencia de la inscripción en el Registro de Medicamentos en la República de Cuba es de 5 años al igual que para la Renovación.

3.16. La Modificación no altera la vigencia del registro y/o la renovación en la que fue aprobada.

3.17. Las solicitudes de registro serán presentadas en el CECMED por las instituciones nacionales y las extranjeras representadas o no en Cuba. Las instituciones extranjeras no representadas en Cuba, en caso de no poder presentar las solicitudes directamente en el CECMED, pueden hacerlo por correo ordinario o por mensajería.

4. DOCUMENTACIÓN PARA LA INSCRIPCIÓN Y LA RENOVACIÓN EN EL REGISTRO SANITARIO

4.1. La documentación a presentar para solicitar la inscripción en el Registro Sanitario o su renovación, está descrita en los siguientes módulos:

Módulo 1 MN
INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL

1. Para las solicitudes de trámites de inscripción, en el Registro Sanitario del CECMED**,** de los medicamentos **categorías A, B, C1 y C2,** debe presentarse la siguiente **información administrativa y legal.**

1.1. Índice.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

1.2. Información administrativa.

1.2.1. Del titular de registro.

a) Nombre oficial, dirección completa, teléfono, fax y correo electrónico.

1.2.2. Del solicitante de registro.

a) Nombre, dirección completa, teléfono, fax y correo electrónico, en caso de no ser el titular de registro.

1.2.3. Del fabricante o fabricantes.

1.2.3.1. Para material(es) de partida (sólo debe presentarse para las categorías A y B).

a) Nombre, dirección completa, teléfono y fax del (los) proveedores del material de partida para la elaboración de la(s) sustancia(s) activa.

b) Nombre, dirección completa, teléfono y fax de cada uno de los fabricantes que intervengan en el proceso de preparación y/o elaboración del(los) material(es) de partida, especificando, en caso de ser más de uno, lo siguiente:

- Fabricante principal.
- Las etapas o pasos en que participa cada uno.
- Laboratorio responsable de la liberación de los lotes, si fuera diferente del fabricante principal.
- Los fabricantes deben declarar el establecimiento en el que se fabrica el(los) material(es) de partida.

1.2.3.2. Para producto terminado.

a) Nombre, dirección completa, teléfono y fax de cada uno de los fabricantes que intervengan en el proceso de fabricación del medicamento, especificando, en caso de ser más de uno, lo siguiente:

- Cuál es el fabricante principal.
- Las etapas o pasos en que participa cada uno.
- Laboratorio responsable de la liberación de los lotes, si fuera diferente del fabricante principal.

- Los fabricantes deben declarar el establecimiento en el que se fabrica el medicamento.

1.2.4. Del medicamento.

a) Nombre del medicamento.
b) Nombre común.
c) Nombre científico del(los) material(es) de partida.
d) Fortaleza, concentración, o dosis por unidad posológica.
e) Forma farmacéutica.
f) Vía(s) de administración.
g) Clasificación farmacológica según el Sistema de Clasificación Anatómica,Terapéutica y Química (ATC) de productos naturales o de medicamento. En caso que no aparezca en ninguno de los dos debe clasificarse por el primer y segundo nivel del sistema ATC.
h) Presentación(es) que incluya(n) el contenido o cantidad del medicamento y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario con el que se comercializará el producto en nuestro mercado, tanto los destinados para dispensación al público como los de uso hospitalario.
En caso de incluir medidas dosificadoras o dispositivos de medición exacta deben indicarse.
i) Categoría a la que pertenece.
j) Propuesta de requisitos para el consumo o nivel de dispensación del medicamento.
k) Acción terapéutica:
- Propiedades farmacodinámicas, farmacocinéticas y toxicológicas.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Advertencias y precauciones.
- Uso en embarazo y lactancia.
- Interacciones e incompatibilidades.
- Reacciones adversas.
- Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos.
- Modo de preparación.
- Posología.

l) Descripción e interpretación del sistema de loteo (clave del lote).
m) Fecha de vencimiento: debe declararse el mes y año y no puede presentarse en clave para garantizar su adecuada interpretación.
n) Período de validez propuesto para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
o) Condiciones de almacenamiento propuesta para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
p) Condiciones para la manipulación y la transportación, cuando proceda.
q) Información sobre licencia o patente, de existir, tanto para las sustancias activas como para el producto terminado.
r) Para los productos de importación, información relativa al registro del medicamento en otros países y sus respectivas fechas de inscripción.
s) Para los medicamentos de fabricación nacional, propuestas de textos para impresos de los materiales de envases propuestos para la circulación del producto en el país:
- Envase primario y secundario de todas las presentaciones a registrar.
- Literatura interior o prospecto.

Estas propuestas se elaborarán de acuerdo a lo establecido en la Regulación "Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de fabricación nacional" vigente, emitida por el CECMED.

t) Para los medicamentos de importación, muestras o fotocopias en colores por duplicado de los materiales de envase impresos propuestos para la circulación del producto en el país:

- Envase primario y secundario de todas las presentaciones a registrar.
- Literatura interior o prospecto.

u) Información para elaborar el Resumen de las Características del Producto, en forma abreviada RCP, de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 3 en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.

v) Dos muestras del producto terminado en su envase original, de cada presentación, en caso de ser más de una.

w) Para los medicamentos de fabricación nacional, los modelos con las propuestas de solicitudes de códigos de precio del calificador uniforme de productos (CUP) de cada una de las presentaciones del producto.

1.3. Documentación legal.

1.3.1. Del Titular, fabricante(s), solicitante y la persona de contacto.

La información que se relaciona a continuación se presenta cuando el Titular o el solicitante, inician por primera vez trámites para el Registro Sanitario de un medicamento en el CECMED.

No se requiere para los trámites de registro que se presenten posteriormente, a menos que haya sido objeto de algún cambio o inclusión, en cuyo caso debe solicitarse la modificación correspondiente o notificarse al CECMED, según corresponda.

Toda la documentación legal referida a las personas naturales o jurídicas descritas en el apartado 1.3.1 debe presentarse en idioma español y notariada, de conformidad con la legislación de cada país.

Esta información forma parte del expediente legal del Titular o del solicitante en el CECMED.

1.3.1.1. Del Titular.

a) Documentación o comunicación escrita que acredite la representación legal y la razón social del Titular de Registro de Medicamentos ante el CECMED.

b) En caso de que el Titular del Registro sea una institución extranjera que esté representada en nuestro país por una sucursal, agente o comercializadora:

- Copia de la acreditación en la Cámara de Comercio de Cuba.

c) En caso de que el Titular de Registro no coincida con el fabricante:

- Sí el fabricante es el propietario del(los) medicamento(s): Poder o comunicación escrita por el fabricante mediante el cual lo autoriza a ser el Titular en Cuba de su(s) producto(s).

- Sí el Titular es el propietario del(los) medicamento(s): Contrato de fabricación del(los) producto(s) mediante el cual queda establecida legalmente la relación entre el Titular y el(los) fabricante(s).

d) En caso de que el Titular de Registro no coincida con el solicitante:
Poder o comunicación escrita por el Titular de Registro de Medicamentos, mediante el cual nombra al solicitante como su representante legal ante el CECMED y lo faculta a presentar las solicitudes de trámites de registro, de los productos de los cuales es Titular.

1.3.1.2. Del(los) fabricante(s).

a) Documentación o comunicación escrita que acredite la razón social del(los) fabricante(s), del medicamento ante el CECMED.
b) En caso de que varios fabricantes intervengan en la fabricación del medicamento:
- Copias de los contratos de fabricación o documentos legales mediante los cuales ésta relación queda establecida legalmente.

1.3.1.3. Del solicitante.

a) En caso de que no coincida con el Titular de Registro de Medicamentos.
- Documentación o comunicación escrita que acredite la razón social del solicitante de los trámites de registro del medicamento ante el CECMED.
b) En caso de que el solicitante sea una institución extranjera que esté representada en nuestro país por una sucursal, agente o comercializadora:
- Copia de la acreditación en la Cámara de Comercio de Cuba.

1.3.1.4. De la persona de contacto.

Poder o comunicación escrita del Titular de Registro de Medicamentos o del solicitante, mediante el cual autoriza a la persona de contacto a actuar en su nombre.

1.3.2. Del medicamento.

La información que se relaciona a continuación se presenta en cada trámite de solicitud de inscripción y forma parte del expediente de Registro Sanitario de Medicamentos de Origen Natural.

1.3.2.1. Para productos de importación.

a) Certificado de Producto Farmacéutico, en forma abreviada CPF, conforme al Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional de la OMS, emitido por las autoridades competentes del país origen y oficializado (legalizado) en la Embajada de Cuba. Su fecha de emisión no debe exceder de 2 años.

En caso de que el país no esté acogido el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional de la OMS, se acepta el Certificado de Libre Venta, en forma abreviada, CLV, emitido por la autoridad competente del país de origen y oficializado (legalizado) en la embajada de Cuba. Su fecha de emisión no debe exceder de 2 años.

b) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) donde se especifique que el(los) mismo(s) está(n) sometido(s) a inspecciones periódicas por la autoridad competente, en los casos que no se declare en el CPF, conforme el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional de la OMS emitido por las autoridades competentes del país de origen y oficializado por la embajada cubana correspondiente.

c) Certificado del Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres de marca, emitido por la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial, en forma abreviada OCPI o la Oficina Mundial de la Propiedad Intelectual, en forma abreviada OMPI, para los países signatarios del Convenio de Madrid.

1.3.2.2. Para productos nacionales.

Certificado del Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres de marca, emitidos por la OCPI.

1.3.2.3. En caso de que el solicitante, tanto nacional como extranjero, no disponga del Certificado del Registro de Marca en Cuba, puede presentar la constancia de su solicitud a las instituciones correspondientes y una vez que le haya sido otorgado deberá enviar copia del certificado al CECMED.

Módulo 2 MN
INFORMACIÓN DE CALIDAD DEL MATERIAL DE PARTIDA Y EXCIPIENTES

2. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de los Medicamentos de Origen Natural de **categoría A, B, C1 y C2** debe presentarse la siguiente información de calidad para los **materiales de partida y excipientes.**

2.1. Índice.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

MATERIALES DE PARTIDA

2.2.1. De origen vegetal.

a) Nombre científico binomial de la planta (familia, género, especie, variedad y autor).
b) Sinonimias de nombres científicos (género, especie y autor).
c) Nombre(s) común(es).
d) Breve historia de la planta que incluya hábitat y distribución geográfica, tipo y condiciones del cultivo (cultivado, manejado o silvestre), cosecha, secado (si procede) y condiciones de almacenamiento.
e) Parte(s) de la planta usada(s), indicar si se usa material fresco o desecado o si es sometido a proceso especial, por ejemplo “corteza seca del tallo”, “raíz seca”, “partes aéreas frescas”, etc.
f) Confirmación sobre la identificación botánica de la especie emitido por las autoridades competentes.
g) Información sobre la estructura (de ser conocida), en cuanto a:
   - Descripción de los constituyentes con actividad terapéutica conocida o marcadores:
     - Nombre químico.
     - Fórmula química y molecular.
     - Peso molecular
   - Otro(s) constituyente(s).

2.2.2. De origen animal.

a) Nombre científico del animal.
b) Origen geográfico.
c) Edad del animal.
d) Certificado de Salud del Animal emitido por una autoridad competente.
e) Parte o fluido utilizado del animal.
h) Información sobre la estructura (de ser posible), en cuanto a:
   - Forma física.
   - Descripción de los constituyentes con actividad terapéutica conocida:
     - Nombre químico.
     - Fórmula química y molecular.
     - Peso molecular.
   - Otro(s) constituyente(s).

2.2.3. De origen mineral.

a) Nombre químico.
b) Nombre común.
c) Estado físico.
d) Descripción de los constituyentes con actividad terapéutica:
e) Fórmula química y molecular.
f) Peso molecular.
g) Otro(s) constituyente(s).

Para las categorías A debe presentarse además, la siguiente información:

a) Estudios demostrativos de la relación estructura-actividad farmacológica, en caso de disponerse.
b) Información sobre las impurezas, sustancias relacionadas y/o productos de degradación, en caso de disponerse.

2.3. Especificaciones de calidad del material de partida.

Para todos los materiales de partida de cualquier origen debe enviarse como mínimo la siguiente información:

a) Índices y límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla. Para los medicamentos de categoría A deben justificarse las especificaciones de calidad propuestas.
b) Referencia de calidad, reflejando si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante. Debe especificarse la edición de la farmacopea, que debe ser al menos de los últimos 5 años.
c) Justificación de cualquier omisión o variación de los índices de calidad o los límites establecidos en las farmacopeas oficiales.
d) Cuando en las especificaciones se incluyan índices y límites de diferentes farmacopeas, oficiales o no, se declarará la referencia de calidad como Fabricante y se especificará en los casos que proceda a cual farmacopea corresponde.

Se aceptan como farmacopeas oficiales las siguientes:

- Farmacopea Europea, en forma abreviada Ph Eur, por sus siglas en inglés.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América, en forma abreviada USP, por sus siglas en inglés.
- Farmacopea Británica, en forma abreviada BP, por sus siglas en inglés.
- Farmacopea China, en forma abreviada ChP, por sus siglas en inglés.
- Farmacopea Japonesa, en forma abreviada JP, por sus siglas en inglés.
- Farmacopea Alemana, en forma abreviada FA.
- Farmacopea Francesa, en forma abreviada Ph. F., por sus siglas en inglés.
- Farmacopea Suiza, en forma abreviada Ph.Helv., por sus siglas en inglés.

2.4. Métodos o técnicas de análisis.

a) Si la referencia de calidad es de una de las farmacopeas aceptadas como oficiales en Cuba, se incluirá copia de la monografía descrita en dicha farmacopea.

b) Si se trata de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante:

- Se incluirá la descripción completa y detallada del método analítico.
- Debe incluirse su identificación mediante siglas, números u otro sistema adecuado.

c) Si para comprobar uno o varios índices se utilizan métodos de análisis alternativos a los declarados en las especificaciones y referencia de calidad, debe presentarse:

- La descripción completa y detallada del método.
- La justificación del método propuesto.

2.5. Validación de los métodos o técnicas de análisis.

Cuando la referencia de calidad responda a farmacopeas oficiales:

a) Solo debe presentarse información de la evaluación o estandarización del desempeño del método, si se aplica íntegramente lo establecido en dicha farmacopea.

b) En caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia, debe presentarse la validación de aquellos parámetros que correspondan.

Cuando la referencia de calidad responda a métodos de análisis de farmacopeas no oficiales o propios del fabricante debe presentarse el informe de validación correspondiente según la regulación vigente. En caso de no ser posible debe justificarse.

2.6. Comprobación de las especificaciones de calidad del material de partida.

2.6.1. Certificados de análisis.

a) Se adjuntarán los siguientes certificados:

- Certificado de análisis del proveedor del material de partida.
- Certificado de comprobación del material de partida emitido por el fabricante del producto terminado.
- Certificado de análisis de las sustancias de referencia.

Deberán incluir la información siguiente:

- Nombre del material de partida, especificando el solvente utilizado y su concentración (si procede).
- Identificación del lote.
- Nombre y país del proveedor.
- Nombre del laboratorio que realiza la comprobación (si procede).
- Fecha de fabricación.
- Fecha de reensayo.
- Cantidad muestreada y código de muestreo.
- Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no, con las especificaciones.
- Observaciones (si procede).

- Referencia bibliográfica.

b) Para trámites de registro de solicitantes extranjeros se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

2.7. Especificaciones del material de envase-cierre.

Las especificaciones deben presentarse para todos los posibles materiales de partida, en forma de tabla, que incluya todos los índices y límites que caractericen al material de envase (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc.).

a) Discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección frente a la humedad y luz, cuando proceda.

2.8. Proceso de producción del material de partida.

2.8.1. Breve descripción del proceso de producción que incluya.

Este acápite solo es necesario cuando el medicamento natural es categoría A.

Deben describirse todos los pasos que se realizan para la obtención de los materiales de partida e incluir:

a) Información detallada de todas las etapas.
b) Relación de componentes que intervienen en el proceso de fabricación y tamaño del lote.
c) Relación del equipamiento y su capacidad productiva.
d) Diagrama de flujo del proceso, que incluya:
- Identificación de los puntos críticos.
- Controles de proceso y los límites de aceptación.
- Relación de los parámetros operacionales:
- Controles de productos intermedios (si procede):

e) Evidencias del control de calidad del material de partida (cromatogramas, gráficos, etc).

2.8.2. Validación del proceso. Se presentará información (protocolo, análisis de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación y/o evaluación de procesos y etapas críticas del proceso de producción.

2.9. Estudios de estabilidad del material de partida.

Este acápite solo es necesario cuando el medicamento natural es categoría A.

a) Se requiere la presentación de estudios acelerados (si procede) y de vida de estante.
b) Cuando proceda debe incluirse información sobre las condiciones de transportación.
c) Se acepta la presentación de resultados de estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los lineamientos establecidos en las siguientes normativas o guías:

- En medicamentos de fabricación nacional: Lo establecido en la Regulación "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos" vigente, del CECMED.

- En medicamentos de importación: Las guías vigentes establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos, en forma abreviada EMA (por sus siglas en inglés) y otras normativas emitidas por las autoridades competentes de los países de origen, siempre que se ajusten a los conceptos y parámetros establecidos en las regulaciones y guías relacionadas anteriormente.

EXCIPIENTES

2.10. Nombre y referencia de calidad de cada uno de los excipientes.

2.11. En caso de no responder a una farmacopea y/o tratarse de nuevos excipientes en la fabricación de la forma farmacéutica se requieren la descripción completa de las especificaciones de calidad (los índices de calidad, límites de aceptación y del método de comprobación).

2.12. Lista de excipientes de origen animal o humano y descripción de la garantía de seguridad viral y agentes adventicios.

2.13. Para excipientes cuyo origen implica riesgo de transmisión de Encefalopatía Espongiforme Bovina se requiere de evidencias de eliminación del riesgo.

Módulo 3 MN
INFORMACIÓN DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO

3. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de los medicamentos de origen natural de categoría A, B, C1 y C2 debe presentarse la siguiente información de calidad para el producto terminado:

3.1 Índice.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

3.2 Desarrollo Farmacéutico.

Para los medicamentos de categoría A y B se incluirá la siguiente información sobre el desarrollo de la formulación:

a) Justificación de la selección de la forma farmacéutica tomando en consideración la vía de administración y el uso propuesto.

b) Selección de la formulación considerando entre otras:

- Características fisicoquímicas del material de partida (contenido de agua, solubilidad, distribución del tamaño de partículas, etc.), su concentración, su estabilidad frente a elementos físico-químicos y ambientales y otras características que pudieran influir en el desempeño del producto terminado, en los casos que proceda.
- Excipientes: Selección de los mismos tomando como base las funciones de cada excipiente en la formulación y las características que pueden influir en el desempeño del producto terminado.
- Compatibilidad del material de partida con los excipientes de la formulación.
- Para asociaciones de diferentes materiales de partida, debe ser demostrada la compatibilidad entre los mismos.

c) Justificar cualquier exceso que se declare dentro de la formulación.

d) Selección del Sistema envase/cierre, tomando en consideración sus ventajas para el almacenamiento, transportación y uso del producto terminado, el tipo de material, la protección frente a la humedad y la luz, su compatibilidad con la forma farmacéutica y cualquier otro elemento de interés.

e) Descripción de la formulación empleada en los ensayos no clínicos y clínicos (fases I y II), en caso de ser diferente a la descrita en el apartado 3.3.

f) Evidencias de resultados analíticos que confirmen la identificación y cuantificación de las sustancias activas o marcadores en el producto terminado (cromatogramas, gráficos, etc.).

3.3. Descripción de la composición del producto.

Se reflejará la fórmula cualitativa y cuantitativa, señalando los materiales de partida y excipiente(s) de manera independiente, así como otros componentes que fueron empleados en el proceso de fabricación y no aparecen en el producto terminado**,** indicando que estos últimos se pierden durante el proceso. Se declarará la función y la referencia de calidad de cada componente de la formulación.

La composición se expresará por unidad posológica o de dosis, en peso o volumen como se muestra en los siguientes ejemplos:

- Cada tableta ó cápsula, cada cucharadita, cada bulbo.
- Cada mL: para gotas y soluciones.
- Cada 100 mL: para soluciones de uso tópico.
- Cada g o 100 g: para cremas, ungüentos, polvos y granulados de uso tópico.

En otras formas farmacéuticas, se declarará la composición tomando en consideración la unidad posológica, la concentración o el por ciento, según corresponda.

Cada (unidad posológica, peso, volumen**)** contiene:

Nombre del componente	**Cantidad en unidad de medida y/o porciento**	**Función**	**Referencia de calidad**
Material(s) de partida(s)			
Excipiente(s)			

Cuando se añade un exceso del material de partida con relación a la cantidad reflejada en el etiquetado, debe declararse, especificando la cantidad o el % en que se incrementa. Se requiere fundamentar las causas o motivos para ello y la justificación de la cantidad.

Los excipientes se declararán de acuerdo al nombre propio de cada uno y no el comercial.

a) Para la ***droga vegetal***.

- El (los) material(es) de partida se expresará(n) por la denominación científica de la planta incluyendo la parte utilizada de la misma.
- En caso de conocerse los constituyentes a los que debe su actividad terapéutica se declarará la cantidad equivalente, a continuación del nombre del material de partida.

Ejemplo:

Material de partida	***Cantidad***
Cassia angustifolia, hojas (eq. a 12,5 mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B)	500 mg

- En caso de no conocerse los constituyentes a los que debe su actividad terapéutica se declarará.

Ejemplo:

Material de partida	***Cantidad***
Valerianae officinalis, raíz	900 mg

b) Para el ***preparado vegetal***.

- Los extractos y tinturas deben indicar el solvente o la mezcla de solventes utilizada y la proporción entre el peso del material y el volumen del solvente; si es etanol, debe expresarse su porcentaje. Se indicará el tipo de extracto.
- Si no se pueden cuantificar los constituyentes con actividad terapéutica, se expresará la cantidad de preparado. Esto no será aplicable a aceites grasos o esenciales.

Ejemplo:

Material de partida	***Cantidad***
Valerianae officinalis, raíz Extracto etanólico seco	125 mg

- Si se conocen los constituyentes con actividad terapéutica, se expresará la cantidad de preparado correspondiente a la cantidad establecida de los mismos, ejemplo:

Material de partida	***Cantidad***
Cassia angustifolia, Hoja de Sen, Extracto etanólico seco (eq. a 12,5 mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B).	50 mg

3.4. Proceso de producción.

3.4.1. Deben describirse todos los pasos que se realizan para la obtención del producto terminado e incluir:

a) Información detallada de todas las etapas.
b) Relación de componentes que intervienen en el proceso de fabricación y tamaño del lote.
c) Relación del equipamiento y su capacidad productiva.
d) Diagrama de flujo del proceso, que incluya:
- Identificación de los puntos críticos.
- Controles de proceso y los límites de aceptación.
- Relación de los parámetros operacionales.
- Controles de productos intermedios (si procede).

3.4.2. Validación del proceso. Se presentará información (protocolo, análisis de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación y/o evaluación de procesos y etapas críticas del proceso de producción.

3.4.3. Consistencia de la producción.
a) Se demostrará la consistencia de la producción mediante la presentación de los certificados de análisis con los resultados de los ensayos de la comprobación de las especificaciones de calidad por el fabricante, de al menos 3 lotes industriales.

3.5. Control de la calidad del producto terminado.

De los ensayos utilizados para el control de la calidad del producto terminado, el solicitante presentará información correspondiente a:

3.5.1. Especificaciones de calidad.

a) Relacionar todos los índices físicos, químicos y microbiológicos y sus límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos.
b) Se justificará cualquier omisión de índices de calidad establecidos en las farmacopeas oficiales para el producto al cual se le solicita el registro.
c) Cuando en las especificaciones se incluyan índices y límites de diferentes farmacopeas, oficiales o no, se declarará la referencia de calidad como del fabricante y se especificará en los casos que proceda a cual farmacopea corresponde.
3 Se declarará la referencia de calidad, reflejando si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.

3.5.2. Métodos o técnicas de análisis.

a) Si la referencia de calidad responde a farmacopeas oficiales descritas en el apartado 2.3 se incluirá copia de la monografía de referencia.

b) Si se trata de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante:
- Se incluirá la descripción completa y detallada del método analítico de manera que pueda repetirse el procedimiento en el laboratorio de análisis.
- Si la referencia de calidad corresponde al fabricante debe incluirse su identificación mediante siglas, números u otro sistema adecuado.

c) Si para comprobar uno o varios índices se utilizan métodos de análisis alternativos a los declarados en las especificaciones y referencia de calidad, debe presentarse:
- La descripción completa y detallada del método.
- La justificación y fundamentación del uso del método propuesto.

3.5.3. Validación de los métodos o las técnicas de análisis.

a) En productos con especificación de farmacopeas oficiales se requiere:
- En caso de que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia, solo debe presentarse información de la Evaluación o estandarización del desempeño del método.
- En caso de que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia, debe presentarse la validación de aquellos parámetros que correspondan.

b) En los productos con métodos de análisis de farmacopeas no oficiales o propios del fabricante se incluirá información (protocolo, análisis y discusión de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación.

c) Lo establecido en los incisos anteriores es aplicable, según sea el caso, a los métodos de análisis alternativos referidos en el apartado 3.5.2 inciso c.

3.5.4. Material de referencia empleado en los análisis.

a) En caso que se utilice materiales de referencia debe presentarse en cantidad suficiente para realizar las comprobaciones de las especificaciones de calidad.

b) Se adjuntará el certificado de análisis del material de referencia, que acrediten su calidad física, química, biológica y/o microbiológica, según sea el caso.

3.5.5. Comprobación de las especificaciones de calidad.

3.5.5.1. Certificados de análisis.

a) Se adjuntará el certificado de análisis en concordancia con sus especificaciones de calidad, el cual debe incluir la información siguiente:

- Nombre del producto.
- Identificación y tamaño del lote.
- Fecha y lugar de fabricación.
- Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- Fecha de vencimiento.
- Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
- Observaciones
- Referencia bibliográfica.

b) Para trámites de registro de solicitantes extranjeros se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

3.6. Sistema envase – cierre.

a) Del sistema envase – cierre debe brindarse la siguiente información:

- Descripción de los materiales de envase primario incluyendo capacidad o volumen, dimensiones y color.
- Descripción del tipo y especificaciones del material que está constituido el sistema envase – cierre.
- Información de la permeabilidad y protección que brindan al medicamento contra la humedad y luz, cuando proceda.

3.7. Medidas dosificadoras o dispositivos de medición exacta.

En caso de incluirse en la presentación del producto medida dosificadora o dispositivos de medición exacta para facilitar la dispensación, debe brindarse la siguiente información:

- Descripción de la medida dosificadora o dispositivos de medición exacta incluyendo capacidad o volumen y subdivisiones, dimensiones, y color.
- Descripción del tipo y especificaciones de material del que están constituidos.

3.8. Estudios de estabilidad del producto terminado.

a) Se requiere la presentación de estudios acelerados (en los casos que proceda) y de vida de estante o de vida de estante exclusivamente, del producto terminado.

b) La presentación de estudios de estabilidad acelerados solamente, no es suficiente para aprobar el plazo de validez.

c) Los estudios de estabilidad deben incluir resultados correspondientes a la Zona IV b dentro de la cual se encuentra Cuba, de acuerdo a las zonas climáticas en que se divide el mundo, excepto para los medicamentos que se almacenan en refrigeración o en congelación.
Si no se dispone de los estudios de estabilidad correspondientes a la Zona IV b, deben realizarse y presentar los resultados en el trámite de renovación o como una modificación del Registro Sanitario del medicamento de origen natural.

d) Se acepta la presentación de resultados de estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los lineamientos establecidos en las siguientes normativas o guías:
   - Regulación "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos" vigente, del CECMED.
   - Las guías sobre estudios de estabilidad vigentes, establecidas por ICH, EMA, OMS y otras normativas emitidas por las autoridades competentes de los países de origen, siempre que dichas normativas se ajusten a los parámetros establecidos en las guías relacionadas anteriormente.

3.9. Durante el proceso de evaluación de la solicitud, el CECMED puede solicitar muestras del producto terminado en cantidad suficiente para realizar tres series de análisis, de acuerdo con la forma farmacéutica, índices de calidad y métodos de análisis utilizados.

3.10. Para el transporte y almacenamiento de estas muestras se debe garantizar la cadena de frío, en los casos que procedan.

Módulo 4 MN

INFORMACIÓN NO CLÍNICA.

4. Para las solicitudes de trámites de inscripción, en el Registro Sanitario del CECMED, de los medicamentos categorías A, B, C1 y C2, debe presentarse la siguiente información no clínica según se especifica por cada categoría:

4.1 Índice.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

4.2 Aspectos generales.

El expediente no clínico está constituido por los resultados farmacológicos, cinéticos y de seguridad. La información no clínica presentada deberá poner de manifiesto las propiedades farmacológicas del producto y la toxicidad potencial o efectos indeseables que pueden ocurrir en las condiciones propuestas para su uso en humanos.

Las instalaciones de ensayo donde se realizan los estudios de farmacología y toxicología deben cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.

En los experimentos donde se utilizan animales deberá tenerse en cuenta sus diseños, las consideraciones éticas, particularmente las relacionadas con el índice de severidad y su posterior uso en humanos.

Se presentará la documentación de los estudios no clínicos realizados. La información general del ensayo contendrá:

a) Caracterización de calidad de los materiales de partida y/o producto de ensayo (pureza, composición química, estudios de estabilidad durante 6 meses al menos, dosis, parámetros de calidad, lote(s) estudiado(s), frecuencia de administración y tiempo de exposición).
b) Criterios de la selección del ensayo.
c) Justificación de la selección de dosis y variables de evaluación.
d) Justificación del vehículo/solvente empleado, solubilidad y estabilidad del producto en el vehículo.
e) Descripción de los materiales y métodos, resultados, análisis estadístico, conclusiones y bibliografía.

Los estudios estarán precedidos por un resumen de las investigaciones realizadas, con un análisis de los resultados más relevantes, acompañados de una tabla representativa. Las tablas resúmenes deberán contener información sobre la vía de administración, especie animal, tipo de dosis, cantidad de sustancia por peso corporal, duración de la exposición, tipo de efecto y resultados más significativos. Los estudios se realizarán con modelos animales extrapolables al hombre y en su diseño se considerarán las normas éticas vigentes para la experimentación con animales de laboratorio y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).
Se presentarán estudios realizados con los materiales de partida con formulaciones y concentraciones similares a las del producto terminado. Serán necesarios estudios con el producto terminado cuando éste sea capaz de provocar variaciones importantes de las propiedades farmacológicas de la(s) sustancia(s) activa(s). Si en el curso de la investigación y

desarrollo del medicamento se producen modificaciones en el proceso de manufactura, deberá presentarse un análisis comparativo de la formulación definitiva con la empleada en los ensayos, y de la relevancia de este hecho para los resultados no clínicos. Se repetirán los ensayos que sean necesarios en función de la magnitud del cambio.

Cuando se incluya en la composición del producto un auxiliar farmacéutico, utilizado por primera vez y que no aparezca en las farmacopeas oficiales, se evaluará farmacológica y toxicológicamente con los requerimientos que se exigen para una sustancia activa.

Los diseños experimentales de los diferentes ensayos deben ajustarse a alguna de las normativas aceptadas por el CECMED y que se encuentren debidamente establecidos en las guías de la Organización Mundial de la Salud, la ICH, la EMA, la Organización para el Desarrollo Económico Cooperado, OECD por sus siglas en inglés y la Agencia Federal de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés. Debe declararse la normativa aplicada. Las desviaciones de los protocolos recomendados deberán ser justificadas.

4.3. Para medicamentos de origen natural nuevos de categoría A.

4.3.1. Farmacología.

4.3.1.2. Farmacodinamia.

En el estudio se evaluarán los efectos provocados por el medicamento en las funciones de los sistemas fisiológicos.

Se describirán las acciones farmacológicas en las cuales se basan las aplicaciones terapéuticas comprobadas, expresando los resultados de forma cuantitativa y cualitativa. También se hará referencia a las acciones farmacodinámicas secundarias, haciendo énfasis en aquellas que puedan dar lugar a efectos adversos.

Los estudios llevados a cabo para determinar los efectos farmacodinámicos se presentarán de acuerdo a:

- **Documentación bibliográfica del uso de la planta.**

Especialmente aquella que avale el uso terapéutico que se le indicará para el medicamento.

- **Estudios para identificar o corroborar los efectos farmacológicos de la planta (*in vitro e in vivo)*.**

Se realizarán curvas dosis-efecto y ensayos de potencia o actividad relativa en los casos que corresponda. Se presentarán comparaciones con medicamentos de referencia reconocidos si existen, así como los controles negativos con placebo o solvente. Se presentarán resultados de la actividad farmacológica de los metabolitos principales si se conocen. Se deberá determinar la dosis efectiva (DE_{50}), y la duración de la acción. Debe calcularse el índice terapéutico según la relación DL_{50} /DE_{50}. Cuando sea factible su determinación, se deben extrapolar los resultados de los experimentos al humano y relacionarlos con el objetivo terapéutico del uso del medicamento.
Se aceptará la omisión del mecanismo de acción cuando no sea posible su determinación por las características intrínsecas del producto y esto no implique una afectación en la evaluación riesgo/beneficio del medicamento.

4.3.1.3. Farmacocinética.

Los datos de los estudios cinéticos deben correlacionar las concentraciones del producto en el organismo con los efectos farmacodinámicos y evaluar la relevancia para los humanos de los efectos tóxicos, así como respaldar los resultados negativos en la evaluación de seguridad (toxicidad por administración única y repetida, estudios reproductivos, genotoxicidad y carcinogenicidad).

No será necesario presentar investigaciones farmacocinéticas cuando no sea realizable su ejecución por las propiedades intrínsecas del producto y cuando las pruebas toxicológicas, la documentación sobre la planta y la información clínica justifiquen su omisión. Se exigirán dichos estudios cuando sea necesario determinar aspectos referentes a la seguridad del uso del medicamento.

4.3.2. Toxicología.

Se pondrá de manifiesto la toxicidad potencial de la(s) sustancia(s) con acción farmacológica y los efectos no deseables que pudieran producirse en humanos en las condiciones de uso propuestas. Se debe valorar estos efectos en los modelos animales establecidos y presentar resultados de anatomía patológica. Con estos estudios se debe identificar el rango de dosis segura para el inicio de ensayos clínicos y los parámetros de seguridad para el monitoreo clínico. Identificar los órganos diana susceptibles de potenciales efectos tóxicos, la relación de dependencia con la dosis de dichos efectos y la reversibilidad o no de las lesiones inducidas por el xenobiótico. La evaluación anatomo patológica debe considerar todos los órganos establecidos en las normativas ICH: Identificar los riesgos del producto en las condiciones de uso previstas y en caso de sobredosis.

La documentación sobre la información toxicológica para cada ensayo indicará lo siguiente:

a) Esquema para el cual se procedió para la realización del ensayo (norma, número y edición).
b) Sobre los animales: especie, línea, sexo, edad, evolución del peso corporal, consumo de alimentos y su variación durante el ensayo.
c) Preparación empleada: dosis, forma, frecuencia de administración y tiempo de exposición.
d) Condiciones experimentales: incluyendo dieta y condiciones del entorno experimental (temperatura, humedad, tipo de climatización, frecuencia de cambios de encamado, fotoperíodo, características de la estancia).
e) Tabulaciones de las respuestas (cantidad de animales que mueren o se sacrifican, signos observados).
f) Tablas resúmenes que contengan los resultados del ensayo por cada animal estudiado.
g) Resultados y valoración de los efectos en los modelos animales establecidos, debiendo aparecer el (los) valor (es) obtenido (s) por ejemplo: índice de irritación con su tabla de clasificación, en dependencia del ensayo que se realice
h) Estudios realizados de Anatomía patológica y resultados.

4.3.2.1. Ensayos de toxicidad aguda.

Deberán presentar estudios en los cuales el efecto producido por la administración de una o varias dosis, en un período generalmente menor a 24 horas, es observado hasta 14 días. Se determinarán los síntomas y signos de los efectos adversos no letales, demostrando que las dosis evaluadas son suficientemente altas con relación a la dosis que presenta actividad farmacológica, por lo que no será necesario presentar la DL_{50}. Entre las vías de administración se incluirán las propuestas para utilizar en humanos, además de otra vía alternativa que garantice una mayor exposición sistémica. Estos estudios se realizarán en especies roedoras de ambos sexos y no roedoras del mismo sexo. Deben además presentar los resultados que se alcancen para los

niveles de dosis que se empleen durante el estudio: dosis mínima, intermedia y máxima, al igual que al realizarse el estudio a un nivel de dosis límite.

4.3.2.2. Ensayos de toxicidad subcrónica.

Se presentarán estudios que permitan realizar una evaluación de los efectos adversos observados en animales de laboratorio por la administración repetida de dosis de una sustancia activa, a través de períodos de 2 semanas a 3 meses de administración. Entre las vías de administración se incluirán las propuestas para utilizar en humanos, además de otra vía alternativa que garantice una mayor exposición sistémica. Deben además presentar los resultados que se alcancen con los niveles de dosis suficientes para permitir una demostración clara de la relación dosis-respuesta, no será necesario presentar la DL_{50}. Pero debe demostrarse que las dosis evaluadas son suficientemente altas con relación a la dosis que presenta actividad farmacológica.

4.3.2.3. Ensayos de toxicidad crónica.

Deben presentar estudios de toxicidad crónica para evaluar ciertos medicamentos de uso prolongado y aquellos incluidos en categorías de riesgos especiales con un período de duración de 6 meses o más. Entre las vías de administración se incluirán las propuestas para utilizar en humanos, además de otra vía alternativa que garantice una mayor exposición sistémica, estos estudios se realizarán en especies roedoras y no roedoras con la misma cantidad de animales por sexo durante el estudio. Deben además presentar los resultados que se alcancen para los niveles de dosis suficientes para permitir una demostración clara de la relación dosis-respuesta, no será necesario presentar la DL_{50}, pero debe demostrarse que las dosis evaluadas son suficientemente altas con relación a la dosis que presenta actividad farmacológica.

4.3.2.4. Tolerancia local.

Los estudios de tolerancia local deben considerar los sitios que estarán en contacto con el producto medicinal como resultado de la vía de administración y también aquellos que pueden entrar en contacto de manera accidental o inevitable como parte de la exposición al producto.
Los resultados deberán considerar los sitios que pueden ser expuestos accidentalmente o por cercanía al lugar de administración. En caso de efectos locales adversos deben incluirse resultados que avalen la reversibilidad de los mismos.
Los estudios de la tolerancia local pueden derivarse de los estudios de dosis únicas y repetidas.

4.3.2.5. Irritación y sensibilidad.

Se realizarán este tipo de ensayos, cuando el producto lo requiera, según su forma farmacéutica y vía de administración.

4.3.3. Toxicología Especial.

4.3.3.1. Genotoxicidad.

La evaluación debe tener en cuenta la forma de uso del fitomedicamento, los datos epidemiológicos y las propiedades estructurales, bioquímicas y farmacológicas que puedan causar directa o indirectamente lesiones genéticas.

Para la evaluación del producto es necesario presentar dos estudios *in vitro*, uno a nivel génico y otro a nivel cromosómico. De obtenerse respuesta positiva en los ensayos *in vitro* se debe proceder a realizar el ensayo *in vivo*.

Etapa I *IN VITRO*:

- Ensayo de mutaciones génicas en bacterias.
- Ensayos para mutaciones cromosómicas en mamíferos.

Etapa II *IN VIVO*:

- Ensayo en médula ósea para daño cromosómico.
- Ensayo de mutaciones génicas o daño al ADN en otros órganos (por ejemplo hígado). Este último ensayo se realizará sólo si el ensayo en médula ósea es negativo y cualquiera de los ensayos *in vitro* resulta positivo.

La información brindada deberá incluir:

a) Concentraciones aplicadas del producto y datos sobre la osmolaridad del medio.
b) Justificación de la selección de las dosis sobre la base de los índices de citotoxicidad.
c) Duración de la exposición.
d) Características de los sistemas de ensayo, tiempo de replicación de las células y período de incubación.
e) Método de evaluación de los resultados.
f) En los estudios *in vivo* deberá aparecer, si se conocen, las concentraciones en sangre y la exposición del órgano diana, especialmente en los ensayos con resultados negativos.

4.3.3.2. Estudio de la función reproductora.

Estos estudios son requeridos de forma obligatoria para todo nuevo medicamento que se pretende emplear en pacientes en edad reproductiva y la población pediátrica y evaluarán todas las etapas del proceso reproductor, para ello se llevan a cabo los estudios llamados: fertilidad, teratogénesis y efecto perinatal y postnatal.

a) Estudios de la fertilidad y capacidad general de la reproducción.
Se presentarán estudios donde se evalúe la fertilidad femenina y masculina por separado o combinada. Se ofrecerá información sobre el tiempo de tratamiento previo al apareamiento, la selección de las dosis y la vía de administración utilizada deberá ser la propuesta para el uso humano.

Se presentarán resultados sobre el comportamiento sexual y la capacidad reproductora. Se ofrecerán datos sobre peso y estudio anatomopatológico de los testículos, conteo, viabilidad y motilidad de los espermatozoides, algunos de estos datos pueden aportarse a partir de los resultados de los estudios de toxicidad subcrónica o crónica realizados.

b) Estudios de teratogenicidad.
Se presentarán estudios realizados en especies roedoras (rata o ratón) y una especie no roedora. Se administrarán por la vía propuesta para su uso en el humano, puede usarse además una vía alternativa si esta produce una mayor exposición sistémica.
Se brindará información sobre la incidencia espontánea y tipos de malformaciones que ocurren en la especie y línea empleada.

c) Estudios sobre las etapas perinatales y postnatal.

Se ofrecerá información de los efectos del producto sobre el desarrollo fetal tardío, el parto, viabilidad neonatal, lactancia, comportamiento y crecimiento de los recién nacidos (F1), maduración sexual y fertilidad, evaluada hasta el nacimiento de la segunda generación (F2). Se acepta al menos una especie.

4.3.3.3. Carcinogenicidad.

Se presentarán los estudios cuando:

a) El medicamento se va a administrar regularmente por un período de seis meses o más.
b) El medicamento se utiliza frecuentemente de una manera intermitente para entidades patológicas de curso crónico o recurrente.
c) La estructura química del medicamento o la de sus metabolitos o su mecanismo de acción, tengan semejanza con productos considerados cancerígenos.
d) Por alguna de las características del medicamento, su formulación o condiciones de uso implique un riesgo carcinogénico que no puede ser eliminado con un razonable margen de confianza.
e) Son medicamentos con hallazgos sospechosos en estudio de toxicidad crónica.

El informe a presentar deberá incluir:

a) Tiempo de aparición de los tumores.
b) Tamaño y velocidad de crecimiento.
c) Características de las masas palpables y su ubicación.
d) Evolución clínica de los animales.
e) Resultados de las observaciones macroscópicas y microscópicas incluyendo las lesiones no tumorales.
f) Procedimiento estadístico empleado.

El análisis de los resultados deberá incluir una valoración de la relevancia de los resultados experimentales para el hombre.

El período de administración de la sustancia prueba dependerá del período previsto de utilización clínica.

Período previsto de utilización clínica	**Período de administración para el estudio de toxicidad.**
Administración única o repetida durante menos de una semana.	Dos semanas a un mes.
Administración repetida entre una y cuatro semanas.	Cuatro semanas a tres meses
Administración repetida entre uno y seis meses.	Tres a seis meses
Administración repetida a largo plazo durante más de 6 meses.	Nueve a doce meses

4.3.3.4. Información Microbiológica.

Esta documentación deberá presentarse para productos con actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral.

a) Método de ensayo: Deberá presentarse la descripción del método de ensayo para evaluar actividad farmacológica, considerando la influencia del tamaño del inóculo, medios de cultivo

empleados, temperatura, pH, osmolaridad y tiempo de incubación sobre la Concentración mínima inhibitoria (CMI) CMI_{50}, CMI_{90} y la concentración bactericida mínima (CMB), siglas en inglés.

b) Espectro Antibacteriano CMI y CMB. Sinergismo y antagonismo con otros medicamentos. Debe presentarse una evaluación comparativa frente a productos comercializados del mismo perfil de actividad. Se presentarán resultados de la evaluación de resistencia al producto, resistencia cruzada e interacciones con productos conocidos.

c) Se presentarán estudios *in vivo*, que respalden la eficacia terapéutica, considerando en el diseño todas las fases de desarrollo del microorganismo, cambios en la flora normal y de resistencia.

Recuperación tras los efectos tóxicos.

Para investigar la recuperación respecto a los cambios tóxicos, se examinará un grupo de animales a los que se permite vivir durante diferentes lapsos después del fin del período de administración de la sustancia prueba (grupo satélite).

4.3.3.5. Otros estudios de Seguridad.

Estos estudios podrán ser realizados acorde con las propiedades del producto.

- ✓ Estudios de fototoxicidad
- ✓ Estudios de hepatotoxicidad
- ✓ Estudios de inmunotoxicidad.

En caso que el solicitante no pueda realizar todas las pruebas exigidas para los nuevos productos, puede consultar con la autoridad reguladora, la cual valorará caso a caso el proceder.

4.4. Medicamento de origen natural con sustancias activas conocida que se presenta con una nueva forma farmacéutica (Categoria B).

4.4.1. Farmacodinamia.

Se presentarán los resultados experimentales que evalúen la influencia del cambio introducido en la formulación sobre la relación dosis-efecto,

4.4.2. Farmacocinética.

Se mostrarán los resultados de la evaluación cinética comparada entre ambas formulaciones.
Los resultados de la evaluación farmacocinética deben permitir identificar si se producen cambios y la magnitud de los mismos en cuanto a distribución, tiempo de retención y concentración tisular.

4.4.3. Estudios de seguridad.

La estrategia no clínica deberá ser justificada sobre la base de los resultados previos y ofrecer información útil para la evaluación del riesgo de esta modificación.

4.5. Medicamentos de origen natural con sustancias activas conocida que se presentan con una nueva vía de administración (Categoria B).

4.5.1. Farmacodinamia.

Resultados experimentales que evalúen la influencia de la nueva vía de administración sobre la relación dosis-efecto.

4.5.2. Farmacocinética.

Influencia de la nueva vía de administración en la disponibilidad del producto y la concentración en los órganos diana.

4.5.3. Estudios de seguridad.

Tolerancia local a la nueva vía de administración.
Se requieren estos estudios si se producen cambios en los niveles de exposición que no sean cubiertos por los estudios previos.

4.6. Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.

Si los estudios no amparan la nueva fortaleza o concentración deben realizarse los estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y de seguridad que correspondan para avalar la seguridad y eficacia del producto propuesto.

4.7. Medicamentos de origen natural con sustancias activas conocida que se presentan con una nueva asociación de sustancias activas (Categoria B).

En el caso de la asociación de dos o más sustancias activas con actividad farmacológica, si la combinación es conocida se debe presentar una justificación bibliográfica de la seguridad y eficacia que ampare su uso. En el caso que no se conozca esta asociación deben presentar toda la información que se indica en el acápite 4.3 a 4.3.3.5 de Información no clínica correspondiente a medicamento nuevo.

4.8. Para medicamentos de origen natural conocidos.

4.8.1. Medicamento de origen natural de uso bien establecido (Categoría C1).

Los medicamentos de uso bien establecido que sean similares a medicamentos registrados o en los casos de medicamentos que, el o los componentes del medicamento tienen un uso médico claramente establecido y presentan un nivel aceptable de seguridad, no será necesario presentar los resultados propios de estudios toxicológicos y farmacológicos, en cuyo caso dicha información deberá estar respaldada por la bibliografía científica detallada.

4.8.2. Para medicamentos de origen natural de uso tradicional (Categoría C2).

Para los medicamentos de uso tradicional, ampliamente reconocidos y con un uso bien establecido, representado por la experiencia acumulada de muchos practicantes, sobre un largo período de tiempo, con una preparación efectiva, dosis, método de uso e indicaciones, se presentará información bibliográfica o información que avale mediante el largo período de tiempo de uso, la seguridad del producto.

Cuando exista preocupación sobre la seguridad del medicamento la autoridad sanitaria solicitará la información necesaria.

Módulo 5 MN
INFORMACIÓN CLÍNICA

5. Para las solicitudes de trámites de inscripción, en el Registro Sanitario del CECMED**,** de los medicamentos categorías A, B, C1 y C2 debe presentarse la siguiente información clínica, según se especifica por cada categoría**:**

5.1. Índice.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

5.2. Para medicamentos de origen natural nuevos de Categoría A.

Los medicamentos que se presentan como una nueva entidad molecular y/o la asociación por primera vez de sustancias activas, se deben presentar estudios de todas las fases de los ensayos clínicos según lo establecido en este capítulo.

Ensayos clínicos.

Para los medicamentos nuevos se presentarán los resultados de los ensayos realizados (Fase I, II y III) siguiendo los principales aspectos de los protocolos, métodos analíticos utilizados, diseño de la investigación y cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas vigentes. Se incluirán en estos la farmacodinamia y la farmacocinética cuando se hayan realizado. En el caso que no pueda realizarse el cegaje adecuado por las propiedades del producto (Ej. olor) se debe brindar la información relacionada con este aspecto. Los resultados deberán expresarse fundamentalmente en términos de seguridad y eficacia. Estos ensayos deben realizarse acorde con lo establecido en la regulación vigente de. “Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos“.
Aunque los ensayos clínicos son realizados por fases, en determinados estudios no se deslinda una fase de otra y pueden solaparse (Fase I-II, Fase II-III). No se realizará determinada fase cuando su omisión no implique una pérdida de la información imprescindible para evaluar la seguridad y eficacia del producto y se exigirá cuando sea necesaria para determinar aspectos referentes a la seguridad del uso del medicamento.

5.2.2. Medicamento de origen natural nuevos con sustancia activa conocida que se presentan con una nueva, forma farmacéutica, vía de administración, fortaleza o concentración que no se ajuste al rango posológico aprobado (Categoría B).

Acorde con las modificaciones propuestas y la estrategia clínica del producto, en estos casos se debe presentar la fase del ensayo clínico correspondiente que avale la nueva forma farmacéutica la vía de administración y el nuevo rango posológico propuesto.

Cada estudio incluirá:

a) Características clínicas de los ensayos: población, número de pacientes, selección, distribución, dosis, tiempo de tratamiento, si es controlado o no y la información del grupo control. Se incluirá la información de grupos con especiales sensibilidades (ancianas, niñas, embarazadas y pacientes con determinados procesos patológicos).
b) Resultados en términos de eficacia (incluye evaluación clínica, criterio principal y otros criterios de eficacia).

c) Resultados clínicos relativos a la seguridad.
d) Evaluación estadística de los resultados.
e) Presentación de resultados clínicos y de laboratorio en forma de tablas.
f) Discusión y conclusiones.
g) Anexos.
h) Datos individuales de los pacientes.
i) Referencias bibliográficas.

5.3. Para medicamentos de origen natural conocidos.

5.3.1. Medicamentos de origen natural de uso bien establecido (Categoría C1).

Los medicamentos de uso bien establecido que sean similares a medicamentos autorizados a su comercialización o en los casos de medicamentos que el o los componentes del medicamento tienen un uso médico claramente establecido y presentan una eficacia reconocida, no será de obligación presentar los resultados de estudios clínicos, en cuyo caso dicha información deberá estar respaldada por bibliografía científica.

Se aceptarán estudios clínicos (estudios de metaanálisis, estudios cohortes, reportes de caso, ensayos controlados aleatorizados), publicaciones.

Se presentará en la documentación clínica la información de su uso etnomédico y alimentario y los resultados de la documentación referente a estudios de postcomercialización. Se solicitarán otros estudios cuando sean imprescindibles para establecer una relación riesgo/beneficio adecuada para la indicación propuesta. Cuando se presenten estudios clínicos, la información deberá ir acompañada de un análisis crítico de la relación riesgo/beneficio del medicamento y deberá incluir los siguientes aspectos:

a) Número de pacientes expuestos al medicamento.
b) Evaluación de reacciones adversas graves y/o inesperadas y de sus notificaciones.
c) Todos los casos de abuso del medicamento en cuestión.
d) Todos los casos de utilización del medicamento en una indicación que no esté aprobada.
e) Evidencia de existir efectos indeseables no identificados previamente.
f) Incremento en la incidencia de efectos indeseables ya conocidos.
g) Posibles interacciones farmacológicas.
h) Sobredosificaciones y su tratamiento.
i) Experiencia de uso del medicamento durante el embarazo y/o lactancia, expresando si aparecieron efectos indeseables.
j) Datos de la utilización del medicamento en regímenes de larga duración y tratamientos crónicos.
k) Cualquier otro dato que se disponga sobre el uso del medicamento en ancianos, niños y cualquier otro grupo de riesgo (polimedicados, pacientes con enfermedades concomitantes, insuficiencia hepática o insuficiencia renal).
l) Estudios farmacoeconómicos si existiesen.
m) Estudios de impacto en el Sistema Nacional de Salud.

En el caso de la combinación de más de una sustancia activa con actividad farmacológica, si la combinación es conocida se debe presentar una justificación bibliográfica de la seguridad y eficacia.

5.4. Para medicamentos de origen natural de uso tradicional (Categoría C2).

Para los medicamentos de uso tradicional, ampliamente reconocido y con un uso bien establecido representado por la experiencia acumulada de muchos practicantes sobre un largo período de tiempo, con una preparación efectiva, dosis, método de uso e indicaciones, se deberá presentar información bibliográfica general sobre el uso del medicamento y/o información etnomédica y sobre otros usos médicos respaldados por la larga tradición de uso y práctica de varios practicantes.

Debe incluirse todos los resultados tanto favorables como no favorables del producto.

Adicionalmente el CECMED podrá solicitar información clínica complementaria para los casos que considere necesario.

Es de suma importancia para los productos naturales contar con evidencia documentada de su seguridad y eficacia, de ahí que se definan los niveles de evidencias aceptadas. El nivel de evidencia debe corresponder con la naturaleza de la enfermedad a tratar.

Nivel	Tipos de evidencia
Ia	Evidencia obtenida del metaanálisis de ensayos con testigo y aleatorizados.
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo con testigo y aleatorizado
IIa	Pruebas obtenidas de al menos un estudio bien diseñado con testigo no aleatorizado
IIb	Evidencia obtenida de al menos otro tipo de estudio casi experimental bien diseñado.
III	Evidencia obtenida de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudio comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y testigos.
IV	Evidencia obtenida de informes o dictámenes de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades respetadas.

5.5. Intercambiabilidad terapéutica. Requerimientos para estudios de Bioequivalencia.

Un fitogenérico es solo comparable con el producto innovador si presenta la misma cantidad de sustancia activa independientemente de los excipientes utilizados y en la misma forma farmacéutica.

Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario de determinados medicamentos que se clasifiquen en la categoría B, de acuerdo con su grado de novedad y que sean de distintas fabricantes se debe presentar la siguiente información:

- Equivalencia farmacéutica (estandarización del material de partida, influencia del origen geográfico sobre la composición del preparado herbario, etc.).
- Equivalencia biofarmacéutica (ensayos *in vitro* de disolución).

En el caso que el fitogenérico no cumpla con los requisitos de los ensayos in vitro, debe apoyarse en los siguientes estudios.

- Bioequivalencia con diferentes puntos finales (modelos *in vitro* y en animales).
- Estudios clínicos.

En el caso que se presente un medicamento natural equivalente al innovador que se propone debe cumplir con los requerimientos descritos anteriormente.

Módulo 6 MN

INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

6. La solicitud de renovación del Registro Sanitario del medicamento debe realizarse 150 días naturales antes del término de vigencia del mismo.

Una vez vencido el Registro Sanitario no se aceptará la solicitud de renovación, debiendo tramitarse como una nueva inscripción.

Para las solicitudes de trámites de Renovación del Registro Sanitario, debe presentarse la siguiente información:

6.1. Índice.

Se incluirá el índice correspondiente a toda la documentación presentada, con independencia de que cada una de los módulos presente su índice específico.

6.2. Información Administrativa y Legal.

6.2.1. Información Administrativa.

6.2.1.1. Del titular de registro.

a) Nombre oficial, dirección completa, teléfono, fax y correo electrónico.

6.2.1.2. Del solicitante de registro.

a) Nombre, dirección completa, teléfono, fax y correo electrónico, en caso de no ser el titular de registro.

6.2.1.3. Del fabricante o fabricantes.

6.2.1.3.1. Para producto terminado.

a) Nombre, dirección completa, teléfono y fax de cada uno de los fabricantes que intervengan en el proceso de fabricación del medicamento, especificando, en caso de ser más de uno, lo siguiente:

- Cuál es el fabricante principal.
- Las etapas o pasos en que participa cada uno.
- Laboratorio responsable de la liberación de los lotes, si fuera diferente del fabricante principal.
- Los fabricantes nacionales deben declarar el establecimiento en el que se fabrica el medicamento.

6.2.1.2. Del medicamento.

a) Nombre del medicamento.
b) Nombre científico del (las) sustancia(s) activa(a) según el sistema binomial (familia, género, especie, variedad y autor).

c) Nombre común.
d) Fortaleza, concentración (%), o dosis por unidad posológica.
e) Forma farmacéutica.
f) Vía(s) de administración.
g) Clasificación farmacológica según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) de productos naturales. En caso de que el medicamento no aparezca en dicho documento se acepta el ATC de medicamentos.
h) Presentación(es) que incluya(n) el contenido o cantidad del medicamento y el tipo de envase primario (sistema envase-cierre) y secundario con el que se comercializará el producto en nuestro mercado, tanto los destinados para dispensación al público como los de uso hospitalario. En caso de requerir medidas dosificadoras deben indicarse.
i) Período de validez propuesto para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
j) Condiciones de almacenamiento propuestas para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
k) Condiciones para la manipulación y la transportación, cuando proceda.
l) Información para elaborar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 3 en caso que la información del aprobado y vigente se modifique.
Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.
m) Muestras por duplicado de todos los materiales de envase impresos, información y promoción que se encuentren en uso.

6.2.2. Documentación legal.

6.2.2.1. Del fabricante o fabricantes.

a) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) en el que se especifique que el (los) mismo(s) está(n) sometido(s) a inspecciones periódicas por la autoridad competente, en los casos de omisión del Certificado de un Producto Farmacéutico conforme “Esquema de Certificación de la Calidad de la OMS para los productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional”.

Deben ser emitidos por las autoridades competentes del país origen y oficializados (legalizados) por la Embajada Cubana correspondiente.
Para las solicitudes nacionales debe garantizarse que el fabricante del material de partida cumpla con el sistema de Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas.

6.2.2.2. Del medicamento.

a) Para los medicamentos de importación. Certificado de un Producto Farmacéutico (CPF), conforme el “Esquema de Certificación de la Calidad de la OMS para los productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional”, emitido por las autoridades competentes del país origen del fabricante y oficializado (legalizado) en la Embajada de Cuba. Su fecha de emisión no debe exceder de 2 años.

En caso de que el país no esté acogido el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional de la OMS, se acepta el Certificado de Libre Venta, en forma abreviada, CLV emitido por la autoridad competente del país origen y

oficializado (legalizado) en la Embajada de Cuba. Su fecha de emisión no debe exceder de 2 años.

b) Certificado del Registro de Marca Comercial para los productos con nombres que no sean genéricos o denominaciones comunes internacionales, emitido, por la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial, en forma abreviada OCPI o la Oficina Mundial de la Propiedad Intelectual, en forma abreviada OMPI, en caso de que haya vencido el anteriormente entregado.

6.3. Información de calidad.

6.3.1. Para material(es) de partida.

6.3.1.1. Especificaciones de calidad.

a) Relacionar todos los índices y límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos.
b) Declarar la referencia de calidad, si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.

6.3.1.2. Métodos o técnicas de análisis.

a) En caso de responder a una farmacopea oficial adjuntar copia de la monografía específica.

b) En caso de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante adjuntar la descripción completa y detallada del método analítico.

6.3.2. Para producto terminado.

6.3.2.1. Descripción de la composición.

a) Se reflejará la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento, por unidad posológica (de dosis), incluyendo la(las) sustancia(s), excipientes y otras materias primas que sin estar presentes en el producto terminado fueron utilizados en la fabricación del mismo, aclarando los que se pierden durante el proceso.

Debe especificarse la función y referencia de calidad de cada sustancia en la formulación.
b) Esta información se brindará cumpliendo lo establecido en el **Módulo 3 M**, Información de calidad para producto terminado, apartado 3.3, incisos b, c, d y e.

6.3.2.2. Proceso de producción.

Debe presentarse la siguiente información, en caso de no haberse presentado en el trámite de inscripción en el Registro Sanitario:

a) Validación del Proceso: Se presentará información sobre validación y/o evaluación de los pasos críticos del proceso.

b) Consistencia de la producción: Se demostrará la consistencia de la producción mediante la presentación de los certificados de análisis con los resultados de los ensayos de la comprobación de las especificaciones de calidad por el fabricante, de al menos 3 lotes industriales.

6.3.2.3. Especificaciones de calidad.

a) Relacionar todos los índices físicos, químicos y microbiológicos y sus límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos.

b) Declarar la referencia de calidad, si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.

c) En caso de ser diferente de la aprobada previamente se especificará, y justificará.

6.3.2.4. Métodos o técnicas de análisis.

a) En caso de responder a una farmacopea oficial adjuntar copia de la monografía específica.

b) En caso de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante adjuntar la descripción completa y detallada del método analítico.

6.3.2.5. Certificados de análisis.

a) Se adjuntará el certificado de análisis en concordancia con sus especificaciones y referencia de calidad el cual debe incluir la información siguiente:

- Nombre del material de partida o producto terminado.
- Identificación y tamaño del lote.
- Fecha y lugar de fabricación.
- Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- Fecha de Vencimiento.
- Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
- Observaciones.
- Referencia bibliográfica.

b) Para trámites de registro de solicitantes extranjeros se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

6.3.2.6. Estudios de estabilidad.

a) Se requiere la presentación de resultados de estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente, realizados con lotes industriales y en las condiciones de almacenamiento y sistema envase/cierre aprobados, para:

- Confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.
- Confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro, cuando los resultados del estudio de vida de estante presentados para la inscripción, no cubrían dicho período.

b) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados (en los casos que proceda) exclusivamente, realizados con lotes industriales o pilotos y en las condiciones de almacenamiento y sistema envase/cierre aprobados, cuando:

– El período de validez aprobado en el Registro se hizo sobre la base de resultados obtenidos con estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente.

c) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados (en los casos que proceda) y de vida de estantes realizados con lotes industriales, en las condiciones de almacenamiento correspondiente a la Zona IV b y en el sistema envase/cierre aprobado cuando en la inscripción del medicamento en el Registro Sanitario o durante la vigencia del mismo no se presentaron resultados de estudios de estabilidad realizados en estas condiciones.

d) Si al medicamento se le ha aprobado el período de validez definitivo durante su inscripción o en la primera renovación del registro, no resulta necesario seguir presentar estudios de estabilidad.

e) Se requiere la presentación de resultados de la comprobación del cumplimiento de las especificaciones de calidad dentro del período de validez aprobado, obtenidos mediante el correspondiente programa de estudios de estabilidad en cursos (“*ongoing” según su nombre en inglés*).

6.4. Información de seguridad y eficacia.

a) Se presentará el Informe Periódico de Seguridad, en forma abreviada IPS, de acuerdo a lo establecido en los "Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos", vigente emitido por el CECMED.

b) Se presentará resultados del estudio de vigilancia activa post-comercialización, en caso de estar sometido a un estudio de este tipo.

c) Información sobre retiro de lotes en el mercado, reportes de fallas de eficacia clínica y cualquier otro evento representativo de riesgo para la salud del paciente.

6.5. Si en el trámite de solicitud de renovación del Registro Sanitario se presentan modificaciones de aspectos anteriormente aprobados, tanto administrativos y legales, como de rotulado e información del medicamento, de calidad, no clínica y clínica, debe hacerse una relación de las mismas y justificarse porque no se presentaron como trámites de modificaciones durante el período de vigencia de dicho Registro Sanitario.

5. BIBLIOGRAFÍA

5.1 ICH Harmonized Tripartite Guideline "Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use", ICH, USA, 2002.
5.2 Quality control methods for medicinal plant materials (WHO/PHARM/92.559).
5.3 OMS. Pautas generales para las metodologías de investigación de la medicina tradicional. WHO/EDM/TRM, 2002.
5.4 CECMED. PNO: 07.003 Ed. 01 "Forma y contenido de las disposiciones reguladoras", Cuba, 2013.
5.5 CECMED Regulación No. 61 “Requisitos para el Sanitario Registro de Medicamentos de uso Humano”, Cuba, 2012.
5.6 CECMED. Regulación 21-2008 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos", Cuba, 2008.
5.7 CECMED. Regulación No. 23-2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos", Cuba, 2000.

5.8 CECMED. Regulación No. 24-2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos", Cuba, 2000.
5.9 CECMED. Regulación No. 14-2009 "Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional", Cuba, 2009.
5.10 CECMED. Regulación No. 49-2007 "Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos", Cuba, 2007.
5.11 MINSAP. Resolución No. 321 "Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano", 2009.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO
DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN NATURAL DE USO HUMANO

Anexo No. 1

REQUISITOS FORMALES DE LA DOCUMENTACIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN NATURAL DE USO HUMANO.

La documentación presentada para las solicitudes de Inscripción, Renovación, y Modificación en el Registro Sanitario de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano, debe cumplir con los siguientes requerimientos:

1. Número de Ejemplares en papel: 1.

2. El expediente del producto cumplirá con las siguientes exigencias:

2.1 Orden de la información:

a) Debe estar ordenado en correspondencia con los Requisitos vigentes y el tipo de trámite de que se trate.

b) Todas las páginas estarán numeradas de forma consecutiva (X de Y), a excepción de los anexos que pueden presentar una numeración independiente.

c) Se elaborará un índice general con los números de los volúmenes o carpetas y las páginas en las que se encuentran cada uno de los acápites que incluye y uno específico en cada módulo que debe a su vez incluir un índice de los aspectos que particularmente contiene, de acuerdo con el tipo de trámite de que se trate y en correspondencia con los Requisitos vigentes.

2.2 Se empleará el idioma español. Excepcionalmente podrá aceptarse algún tipo de información en inglés o portugués, previo acuerdo y aprobación del CECMED.

2.3. Se empleará el Sistema Internacional de Unidades, en forma abreviada SIU.

2.4. Formato de presentación:

a) Soporte físico de la información.

La información de la que consta el expediente debe presentarse en carpetas autosoportables o de polivinilo o cartulina, con doble perforación a la izquierda y todas dotadas de ganchos o presillas. Las mismas no deben sobrepasar las siguientes dimensiones:

30 cm. de ancho, 36 cm. de largo, 8 cm. de altura o grosor y deben permitir la incorporación de hojas adicionales.

b) Identificación de las carpetas o volúmenes.

En el lomo de las carpetas o en un lugar visible de las tapas deberá aparecer la identificación del contenido del expediente, la que debe incluir como mínimo el nombre del producto y su

fortaleza (en caso de monofármacos), Forma Farmacéutica, Tipo de documentación que incluye y su relación con el número total de carpetas o volúmenes de la misma.

c) Identificación de cada Parte de la Información.
Cada parte de la información contenida en el expediente debe estar adecuadamente identificada (Módulo 1: Información Administrativa y Legal; Módulo 2: Información de Calidad para la (las) sustancia(s) activa(s); Módulo 3: Información de Calidad para el producto terminado, Módulo 4: Información No clínica, Módulo 5: Información Clínica, Módulo 6 M Renovación de Registro Sanitario). Pueden presentarse en carpetas independientes o en una misma con los separadores correspondientes.

d) Calidad y tamaño de las hojas.

Las hojas del expediente deben ser de papel semibond o calidad superior. Sus dimensiones deben ser de 8½ x 11", 8½ x 13" o A4, en correspondencia con la carpeta o file que se utilice.

e) Características de la impresión.

Para la escritura del expediente debe utilizarse un procesador de texto o letra impresa con caracteres legibles. El tamaño de la letra no debe ser inferior a 10. Se acepta la impresión en anverso y reverso, siempre y cuando no afecte la calidad de la impresión. El margen izquierdo no debe ser menor de 3 cm. para permitir archivar los documentos sin afectar la lectura del texto.

g) Anexos.

Los anexos deben haber sido citados en el contenido de la documentación de la cual forman parte.

Anexo No. 2

INFORMACION QUE DEBE BRINDARSE AL PACIENTE EN LOS TEXTOS DE LOS MATERIALES DE ENVASE IMPRESOS DE LOS MEDICAMENTOS DE IMPORTACIÓN.

1. La información que debe brindarse al paciente y que se relaciona en este anexo, estará distribuida de forma general en el envase primario, secundario y prospecto o literatura interior con los que se comercializa el medicamento.
   Si estos tres elementos no están presentes, la información total se distribuirá entre los materiales disponibles, correspondiendo al CECMED su evaluación y aprobación.

2. Los textos para impresos del producto estarán escritos en español.

   Se aceptan en varios idiomas, incluido siempre el español entre ellos.
3. El prospecto o literatura interior, dado que está dirigido al paciente deberá estar escrito en un lenguaje claro y comprensible, sin abreviaturas y términos médicos o científicos que dificulten su comprensión, no debe estimular la automedicación ni tampoco transmitir temor al uso del medicamento.
   Puede incluir varios medicamentos con igual nombre y sustancia activa y diferente fortaleza y/o forma farmacéutica.

4. Debe incluir, como mínimo, la siguiente información:

   a) Nombre del producto.
   b) Nombre común.
   c) Forma farmacéutica.
   d) Vía(s) de administración.
   e) Número de unidades, peso o volumen del envase.
   f) Nombre y contenido de la (las) sustancia(s) y de los excipientes de riesgo, expresado en el Sistema Internacional de Unidades.
   g) Identificación del titular o el fabricante.
   h) Indicaciones (solo aparecerán las principales).
   i) Contraindicaciones.
   j) Advertencias y precauciones (las más importantes).
   k) Reacciones adversas (las principales).
   l) Interacciones medicamentosas (las fundamentales).
   m) Posología.
   n) Instrucciones para su uso, si procede.
   o) Requisitos para el almacenamiento, si los hubiera.
   p) Número de lote.
   q) Fecha de vencimiento.

Anexo No. 3

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

El Resumen de las Características del Producto (RCP), es la información de un medicamento aprobada por el CECMED y está dirigido fundamentalmente a los profesionales de la salud, para que el medicamento sea prescrito, dispensado y utilizado de forma racional, segura y efectiva.

1. La información a presentar por el solicitante del trámite de registro, para que el CECMED elabore el RCP, es la siguiente:

a) Nombre comercial.
b) Nombre científico del(los) material(es) de partida.
c) Nombre común.
d) Forma farmacéutica.
e) Vía de administración (si procede).
f) Fortaleza.
g) Presentación.
h) Nombre del titular del Registro Sanitario, país.
i) Nombre del Fabricante y país.
j) Composición (material de partida y excipientes de riesgo).
k) Plazo de validez.
l) Condiciones de almacenamiento.
m) Indicaciones terapéuticas.
n) Contraindicaciones.
o) Precauciones.
p) Advertencias especiales y precauciones de uso.
q) Efectos indeseables.
r) Posología y modo de administración.
s) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
t) Uso en embarazo y lactancia.
u) Efectos en la conducción de vehículos/ maquinaria
v) Sobredosis.
w) Propiedades farmacodinámicas.
x) Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación).
y) Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

2. Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.