

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

REGULACIÓN No. 61 - 2012

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Contenido:

		Página
1.	GENERALIDADES	4
2.	DEFINICIONES	5
3.	INFORMACIÓN GENERAL	
	Productos objetos del Registro Sanitario de Medicamentos	8
	Categorías de los medicamentos por su grado de novedad	9
	Conceptos para solicitar la inscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario	10
	Información para solicitar la inscripción en el Registro Sanitario	11
	Tabla con la información administrativa y legal, de calidad, No clínica y clínica requerida para las diferentes categorías de medicamentos	
	Información para solicitar la Renovación del Registro Sanitario	12
	Información para solicitar una modificación del Registro Sanitario	12
4.	DOCUMENTACIÓN PARA LA INSCRIPCIÓN Y LA RENOVACIÓN EN EL REGISTRO SANITARIO	15
	Módulo 1 M. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL: PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A, B y C.	16
	INFORMACIÓN DE CALIDAD:	
	Módulo 2 M. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A: Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y excipientes.	21
	Módulo 3 M. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS B y C: Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y excipientes.	26
	Módulo 4 M. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A, B y C. Producto terminado.	29
	Módulo 5 M. INFORMACIÓN NO CLÍNICA: PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A Y B.	35
	Módulo 6 M. INFORMACIÓN CLÍNICA:	
	PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A.	46
	PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA B.	60
	PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA C: No multiorigen.	60
	Módulo 7 M. INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA: PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA C: Multiorigen.	62
	Módulo 8 M. INFORMACIÓN PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.	64

5.	BIBLIOGRAFÍA	69
6.	ANEXOS	70
	Anexo No. 1 M. Requisitos formales de la documentación.	71
	Anexo No. 2 M. Información sobre el medicamento que debe brindarse al paciente en los textos de los materiales de envase impresos.	73
	Anexo No. 3 M. Información a presentar para elaborar el Resumen de las Características del Producto (RCP).	74
	Anexo No. 4 M. Estructura y contenido de la documentación no clínica.	75

1. GENERALIDADES:

La Ley 41 de 1983, Ley de la Salud Pública, en su SECCION SEXTA sobre el Registro Sanitario, en su ARTICULO 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, en lo adelante Reglamento, 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.

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y dispositivos Médicos (en lo adelante CECMED) tiene ente sus funciones y atribuciones las relacionadas con la reglamentación de los requisitos para el Registro Sanitario de los medicamentos.

El desarrollo científico-técnico y productivo alcanzado por la industria biofarmacéutica nacional, los avances en materias de control y la actividad reguladora y normativa logrado por el CECMED, así como las tendencias internacionales más actuales en este campo, hacen necesario la revisión y actualización de los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano actualmente vigentes, en lo adelante Registro Sanitario.

El objetivo de la presente Regulación es actualizar los requisitos de Registro Sanitario, en consonancia con lo señalado en el párrafo anterior y su alcance se limita a los medicamentos de uso humano exclusivamente, excluyendo a los productos biológicos, los cuales dispondrán de sus propios requisitos ajustados a las características y especificidades de estos tipos de productos.

Los Requisitos se componen de dos apartados correspondientes a informaciones generales y definiciones, siete módulos que describe la documentación administrativa y legal, de calidad, no clínica y clínica que debe presentarse para solicitar la inscripción, un módulo para las solicitudes de renovación, así como un total de cuatro anexos con informaciones sobre los requisitos formales de la documentación, textos de los materiales de envase impresos que debe brindarse al paciente, Resumen de las Características del Producto (RCP) y la estructura y contenido de la documentación no clínica.

2. DEFINICIONES:

A los efectos de esta Regulación se usan los términos con el significado que para cada uno de ellos aparece a continuación:

- 2.1. **Biodisponibilidad:** Medida de la cantidad de principio activo contenido en un medicamento que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la que ocurre el proceso.
- 2.2. **Complementos dietéticos:** Alimentos para regímenes especiales destinados a complementar la dieta de una persona que desee tener una ingesta suficiente de nutrientes. Su dosis máxima de nutrientes no debe ser superior a la ingesta diaria recomendada.
- 2.3. **Bioequivalencia:** Condición que se da entre dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran similar biodisponibilidad (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar a la que sus efectos se espera que sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.
- 2.4. **Denominación Común Internacional:** En forma abreviada DCI, es el nombre recomendado por la Organización Mundial de la Salud, en forma abreviada OMS, para cada ingrediente farmacéutico activo o medicamento.
- 2.5. **Desinfectantes Técnicos de Uso Hospitalario:** Producto destinado a la destrucción indiscriminada o selectiva de microorganismos para el empleo en la desinfección de equipos, dispositivos, instrumental, locales y otras necesidades hospitalarias.
- 2.6. **Ensayo clínico:** Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al(a los) producto(s) en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de un(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).
- 2.7. **Ensayos de estrés:** Son los que se realizan para determinar la estabilidad intrínseca de la molécula mediante el establecimiento de sus patrones de degradación y la validación de la estabilidad, indicando cuan adecuados son los procedimientos analíticos empleados, como son los estudios de fotoestabilidad. Son parte de la estrategia de desarrollo y se llevan a cabo en condiciones más severas que las de los ensayos acelerados.
- 2.8. **Equivalencia terapéutica:** Dos productos farmacéuticos se considera que son equivalentes terapéuticamente si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración a la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a su eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administran a los pacientes por la misma vía bajo las condiciones especificadas en el rotulado. Esto se puede demostrar mediante estudios de bioequivalencia apropiados, tales como farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos, o estudios in Vitro.
- 2.9. **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.

- 2.10. **Forma farmacéutica:** Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.
- 2.11. **Informe periódico de seguridad (IPS):** Es un 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.
- 2.12. **Ingrediente Farmacéutico Activo o Ingredientes Farmacéuticos Activos:** En forma abreviada según sea el caso, IFA o IFAs, es cualquier sustancia o mezcla de sustancias utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano. Sinónimo: principio activo.
- 2.13. **Lote:** Cantidad definida de materia prima, material de envase o producto terminado elaborado en un solo proceso o una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la fabricación, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes que más tarde se unen de nuevo para formar un lote final homogéneo.
- 2.14. **Materia prima farmacéutica:** Toda sustancia activa o inactiva que interviene directamente en la fabricación de un medicamento, esté o no presente en el producto terminado.
- 2.15. **Medicamento homeopático:** Medicamento constituido por sustancias de origen vegetal, mineral, animal o de composiciones naturales provenientes de productos fisiológicos o patológicos, denominados cepas homeopáticas, obtenido mediante un procedimiento de fabricación descrito por una farmacopea de uso oficial u otro documento oficialmente reconocido, según principios y técnicas propias de la Homeopatía. Un medicamento homeopático puede contener varias preparaciones homeopáticas.
- 2.16. **Medicamento de liberación modificada:** Se refiere a cualquier cambio en forma de liberación de un producto. Incluye además de la definición, los diferentes tipos de liberación, ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida).
- 2.17. **Medicamento multiorigen o de fuentes múltiples:** Medicamento que se puede obtener de múltiples fabricantes, que puede tener con relación al innovador, la misma o diferente forma farmacéutica y fortaleza, ser equivalente farmacéutico o una alternativa, pudiendo ser o no equivalentes terapéuticos.
- 2.18. **Medicamento de origen natural:** Medicamento cuya sustancia activa o fármaco 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. Cuando el material de origen natural se combina con IFAs químicamente definidos, aún cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, no se considera medicamento natural.
- 2.19. **Medicamento de uso humano:** Toda sustancia natural o sintética o mezcla de éstas que se destine a la administración en el hombre con fines de curación, alivio, tratamiento, prevención y diagnóstico de las enfermedades o de sus síntomas; para el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre.
- 2.20. **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.

- 2.21. **Nombre genérico:** Nombre empleado para denominar un ingrediente farmacéutico activo y al medicamento que lo contiene y que usualmente coincide con la DCI recomendada por la OMS o con los de las farmacopeas oficialmente reconocidas en el país.
- 2.22. **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.
- 2.23. **Período de validez definitivo:** Es aquel que se aprueba en la etapa postregistro para confirmar o ampliar el período de validez provisional, a partir de los resultados obtenidos mediante un estudio de estabilidad de vida de estante, realizado con lotes industriales y por el periodo solicitado.
- 2.24. **Período de validez provisional:** Es aquel que se aprueba al otorgarse la Inscripción en el Registro, a partir de los resultados obtenidos mediante estudios de estabilidad realizados con lotes pilotos o cuando el estudio de vida de estante no cubre el período solicitado.
- 2.25. **Producto biológico.** Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas), o del diagnóstico in vivo (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades y que son obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de fabricación son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.
- 2.26. **Productos cosméticos:** Cualquier preparado destinado a ser aplicado externamente en el cuerpo humano con fines de embellecimiento, modificación de su aspecto físico o conservación de las condiciones físico-químicas normales de la piel y sus anexos.
- 2.27. **Producto terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en su envase final y el etiquetado.
- 2.28. **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.
- 2.29. **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.
- 2.30. **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.
- 2.31. **Titular del Registro:** Persona natural o jurídica a nombre de quien se otorga el Registro Sanitario de un medicamento de uso humano.

- 2.32. Vacuna:** Inmunógeno administrado con el propósito de estimular al sistema inmune para la prevención, disminución o terapia de determinada enfermedad o infección. Las vacunas pueden ser preparaciones de virus atenuados, bacterias o parásitos, organismos completos inactivados, de fracciones crudas o inmunógenos purificados, incluyendo aquellos que derivan del ADN recombinante en células hospederas, conjugados formados por enlaces covalentes de componentes, antígenos sintéticos, polinucleótidos (Ej.: vacunas de plásmidos de ADN), células vivientes de vectores que expresen inmunógenos heterólogos específicos, o células activadas con inmunógenos. Existen también combinaciones de vacunas o inmunógenos de los referidos anteriormente.

3. INFORMACIÓN GENERAL:

- 3.1.** Los requisitos para la inscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario del CECMED, establecidos en la presente Regulación, serán aplicables a los siguientes productos de fabricación nacional y de importación:

- a) Medicamentos producidos con IFAs, obtenidos por síntesis química o por aislamiento de fuentes naturales.
- b) Medicamentos para uso estomatológico.
- c) Medios de diagnóstico para su uso "in vivo", que no sean productos biológicos.
- d) Soluciones o emulsiones utilizadas como disolventes, diluentes o adyuvantes de productos para uso parenteral.
- e) Radiofármacos.

- 3.2.** Los requisitos para la inscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario del CECMED, establecidos en la presente Regulación, no serán aplicables a los siguientes productos:

- a) Productos biológicos tales como:
 - Vacunas y sueros inmunes.
 - Productos obtenidos a partir de sangre o componentes sanguíneos de origen humano.
 - Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante.
 - Anticuerpos monoclonales.
 - Productos alergénicos.
 - Otros productos biológicos.
- b) Medicamentos de origen natural producidos como especialidades farmacéuticas a escala industrial.
- c) Medicamentos homeopáticos producidos a escala industrial.
- d) Plantas medicinales, productos apícolas, otros productos naturales y homeopáticos elaborados localmente para cubrir necesidades regionales.
- e) Medicamentos producidos en centros de fabricación local para cubrir necesidades regionales.
- f) Medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales.
- g) Sangre total, plasma o células sanguíneas de origen humano.
- h) Reactivos clínicos y medios de diagnóstico para uso "in vitro".
- i) Materias primas farmacéuticas.

- j) Desinfectantes técnicos de uso hospitalario.
- k) Preparaciones farmacéuticas para ensayos clínicos.
- l) Dispositivos médicos tales como vendas enyesadas, materiales quirúrgicos, para prótesis y otros.
- m) Preparados alimenticios y cualquier otro que por sus indicaciones no sea clasificado como medicamento.
- n) Complementos dietéticos.
- o) Productos cosméticos.
- p) Medicamentos de uso veterinario.
- q) Medicamentos especiales destinados a pacientes en particular, de acuerdo a lo establecido en las disposiciones vigentes del Ministerio de Salud Pública.
- r) Medicamentos recibidos a través de donaciones.
- s) Medicamentos de fabricación nacional, destinados exclusivamente a la exportación.

3.3. Los medicamentos no presentan el mismo grado de novedad y para los efectos del Registro y la información que debe presentarse para cada uno de ellos, se clasifican en diferentes categorías basadas en los criterios que se describen a continuación:

3.3.1. El grado de novedad de los medicamentos, así como las categorías correspondientes, se establece sobre la base de:

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

3.3.2. De acuerdo a su grado de novedad, se clasifican en dos clases:

- a) **Clase I. Medicamento 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 cinco años y se agrupan en dos categorías:

Categoría A: Medicamento cuyo IFA es una nueva entidad molecular.

Categoría B: Medicamento con IFA de uso conocido, que se presenta con una nueva:

- Sal, éster, isómero, complejo o derivado.
- Forma farmacéutica y vía de administración.
- Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
- Asociación de IFAs.

- b) **Clase II. Medicamento conocido:** Es aquel en que se requiere demostrar, su calidad, así como elementos de seguridad, eficacia o equivalencia terapéutica en los casos que proceda y cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es mayor de cinco años y se agrupan en una categoría:

Categoría C: Medicamentos de fuentes múltiples (multiorigen), también llamados genéricos, que se presentan con el mismo o los mismos IFA o IFAs, forma farmacéutica, fortaleza o concentración e indicaciones de otro producto u otros productos registrados en Cuba o en el extranjero.

En la categoría C se pueden incluir aquellos medicamentos que aunque son conocidos, ya que llevan más de cinco años de uso en el mercado, no son multiorigen pues se encuentran protegidos por patentes y son producidos por uno o en algunos casos por más de un fabricante (bajo licencia).

- c) 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.
- 3.4.** 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 Acápito 3 apartado 3.1. de la presente Regulación.
- 3.5.** La solicitud de inscripción de los medicamentos en el Registro Sanitario se realizará sobre la base de los siguientes conceptos:
- 3.5.1.** Para cada forma farmacéutica.
- 3.5.2.** Para cada dosis o fortaleza: Tomando en cuenta como se declara la posología se procede como sigue:
- 3.5.2.1. Para dosis unitaria:**
- a) Un registro *para cada* dosis:
Puede tener:
- Igual concentración de IFA y diferentes volúmenes.
 - Diferentes concentraciones de IFA e igual volumen.
 - Igual ó diferente formulación.
 - Una o varias presentaciones.
- 3.5.2.2. Para dosis x kg de peso corporal o superficie corporal:**
- a) Un registro *para cada* concentración:
Puede tener:
- Diferentes concentraciones de IFA e igual volumen.
 - Diferentes concentraciones de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual ó diferente contenido o concentración de excipientes.
 - Una presentación.
- b) Un registro *con varias* presentaciones:
Tiene:
- Igual concentración de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual formulación.
- 3.5.2.3. Para dosis unitaria y por kg de peso corporal o superficie corporal (ambas).**
- a) Un registro *para cada* concentración:
Puede tener:
- Diferentes concentraciones de IFA e igual volumen.
 - Diferentes concentraciones de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual ó diferente contenido o concentración de excipientes.
 - Una presentación.
- b) Un registro *con varias* presentaciones:
Tiene:
- Igual concentración de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual formulación.

3.5.2.4. Si un medicamento no se ajusta para determinar su posología a lo establecido en los apartados 3.5.2.1, 3.5.2.2 y 3.5.2.3, debe ser analizado caso a caso con el CECMED, antes de presentar la solicitud de inscripción, para definir si debe solicitar uno o varios Registros Sanitarios.

3.6. Para la **solicitud de inscripción en el Registro Sanitario** deberá presentarse lo siguiente:

- a) Formulario para la solicitud de inscripción en el Registro Sanitario, identificado con las siglas **IRM**, 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 M** (pág. 71).
 - Contenga la información administrativa y legal, de calidad, No clínica y clínica, que se especifica en los módulos correspondientes, para las distintas categorías de medicamentos de acuerdo a su grado de novedad y que se relacionan a continuación:

Tipo de información a presentar	Medicamento		
	Clase I. Nuevo		Clase II. Conocido
	Categorías		
	A	B	C
Información Administrativa y Legal.	Módulo 1 M	Módulo 1 M	Módulo 1 M
Información de Calidad: Para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y excipientes.	Módulo 2 M	Módulo 3 M Excepto para una nueva sal, éster, isómero, complejo o derivado a los que se le aplica lo establecido en el Módulo 2 M.	Módulo 3 M
Información de Calidad: Para producto terminado.	Módulo 4 M	Módulo 4 M	Módulo 4 M
Información No clínica.	Módulo 5 M	La correspondiente al nuevo aspecto presentado y conforme a lo establecido en el Módulo 5 M.	No se requiere.
Información Clínica.	Módulo 6 M	La correspondiente al nuevo aspecto presentado y conforme a lo establecido en el Módulo 6 M.	Para determinados medicamentos que no son multiorigen, se requiere presentar resúmenes de los estudios clínicos realizados y copias de publicaciones nacionales e internacionales, conforme a lo establecido en el Módulo 6 M.
Intercambiabilidad Terapéutica.	No se requiere	No se requiere	Para determinados medicamentos multiorigen se requiere demostrar equivalencia terapéutica, de acuerdo a lo establecido en las Regulaciones de Intercambiabilidad terapéutica y de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, vigentes conforme a lo establecido en el Módulo 7 M.

- c) Información para elaborar el Resumen de las Características del Producto, en forma abreviada RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3 M** (pág. 74).
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.
- 3.7.** Cuando el medicamento se acompaña en su presentación de un disolvente o diluyente se incluirá la información siguiente:
- 3.7.1.** Si se encuentra registrado en Cuba, debe declararse:
- a. Nombre del Titular del Registro Sanitario.
 - b. Nombre del fabricante.
 - c. No. de Registro Sanitario.
 - d. Fecha de inscripción en el Registro Sanitario.
- 3.7.2.** Si no se encuentra registrado previamente por el solicitante u otro titular se requiere presentar de la información descrita en los módulos de calidad, seguridad y eficacia, la que corresponda.
- 3.8.** Para la **solicitud de Renovación del 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 **RRM**, 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 M** (pág. 71).
 - Contenga la información que se especifica en el **Módulo 8 M** (pág. 64), para las solicitudes de renovación del Registro Sanitario.
 - c) Información para elaborar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3 M** (pág. 74), 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.
- 3.9.1.** Constituyen modificaciones al Registro Sanitario, dentro de su período de vigencia, las siguientes:
- 3.9.1.1. 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.

3.9.1.2. 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.

3.9.2. 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 **MRM**, 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 M** (pág. 71).
 - 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 modifica.
- d) Propuestas de textos para impresos para productos nacionales, si el rotulado o la información del producto se modifica.
- e) Información para elaborar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3 M** (pág. 74), 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.

3.10. 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. .

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

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

3.12.1. Información general:

- a) Número de identificación del certificado.
- b) Identificación del tipo de certificado (Inscripción, Renovación o Modificación).
- c) Nombre 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) Nombre, cantidad y referencia de calidad del IFA.
- k) Referencia de calidad del producto terminado.
- l) Presentación(es).
- m) Condiciones de almacenamiento.
- n) Período de validez.

3.12.2. Aspectos particulares:

3.12.2.1. Para el Certificado de Renovación:

- a) Fecha de la última renovación.

3.12.2.2. Para el Certificado de Modificación:

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

3.13. 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 3.12.1 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) Forma farmacéutica.
- d) Titular del Registro, país.
- e) Fabricante(s), país.
- f) No. de Registro de Medicamento.
- g) Fecha de inscripción en el Registro.
- h) Fecha de vencimiento en el Registro.
- i) Descripción de la modificación aprobada.
- j) Fecha de aprobación de la modificación.
- k) Condiciones de aprobación (en caso que proceda).

3.14. 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.

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

3.16. Las instituciones nacionales o las extranjeras representadas o no en Cuba pueden presentar las solicitudes, previa cita, en:

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS (CECMED)
 Calle 200 No. 1706, Entre 17 y 19
 Reparto Siboney, Playa, La Habana, Cuba
 CP 11600. Apartado Postal 16065
 Teléfonos: Directo: (537) 271 0710
 Pizarra: (537) 271-8622; 271-8645; 271-8767; 271-8823
 FAX: (537) 271-4023; 271 0710

3.17. 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, dirigidas a la dirección postal descrita anteriormente.

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:

- a) **Módulo 1 M. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A, B y C.
- b) **Módulo 2 M. INFORMACIÓN DE CALIDAD:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A:
Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y excipientes.
- c) **Módulo 3 M. INFORMACIÓN DE CALIDAD:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS B y C:
Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y excipientes.
- d) **Módulo 4 M. INFORMACIÓN DE CALIDAD:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A, B y C.
Producto terminado.
- e) **Módulo 5 M. INFORMACIÓN NO CLÍNICA:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A Y B.
- f) **Módulo 6 M. INFORMACIÓN CLÍNICA:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A.
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA B.
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA C: No multiorigen.
- g) **Módulo 7 M. INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA:**
PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA C: Multiorigen.
- h) **Módulo 8 M. INFORMACIÓN PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.**

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 1 M

INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL.

1. Para las solicitudes de trámites de inscripción, en el Registro Sanitario del CECMED, de los medicamentos **categorías A, B y C**, de acuerdo a su grado de novedad, 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 Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) de medicamentos categoría A y para una nueva sal, éster, isómero, complejo o derivado exclusivamente, de los categoría B:

- a) Nombre, dirección completa, teléfono y fax de cada uno de los fabricantes que intervengan en el proceso de fabricación del IFA, 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.

1.2.3.2 Para producto terminado de medicamentos categorías A, B y C:

- 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.

1.2.4. Del medicamento:

- a) Nombre del medicamento (comercial o genérico).
- b) Nombre del (los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (Denominación Común Internacional o genérico), en caso de que el nombre sea una marca comercial.
- c) Fortaleza, concentración (%), o dosis de cada IFA por unidad posológica.
- d) Forma farmacéutica.
- e) Vía(s) de administración.
- f) Clasificación farmacológica según el Sistema Anatómico-Terapéutico y Químico (ATC).
- g) 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.
- h) Categoría a la que pertenece según el grado de novedad.
- i) Propuesta de requisitos para el consumo o nivel de dispensación del medicamento.
- j) 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.
- k) Descripción e interpretación del sistema de loteo (clave del lote).
- l) Fecha de vencimiento: debe declararse el mes y año y no puede presentarse en clave para garantizar su adecuada interpretación.
- m) Período de validez propuesto para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
- n) Condiciones de almacenamiento propuesta para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
- o) Condiciones para la manipulación y la transportación, cuando proceda.
- p) Información sobre licencia o patente, de existir, tanto para los ingredientes farmacéuticos activos como para el producto terminado.
- q) Para los productos de importación, información relativa al registro del medicamento en otros países y sus respectivas fechas de inscripción.
- r) 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.

- s) 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.
 - Del material informativo promocional (en los diferentes medios de difusión), cuando proceda.

Los textos para materiales de envase impresos de los medicamentos de importación deben contener, al menos, la información descrita en el **Anexo No. 2 M** (pág. 73).

- t) Información para elaborar el Resumen de las Características del Producto, en forma abreviada RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3 M** (pág. 74).
- Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.
- u) Dos muestras del producto terminado en su envase original, de cada presentación, en caso de ser más de una.
- v) 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 presentadas 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.

- a) 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 del Medicamento.

1.3.2.1. Para productos de importación:

- a) Certificado de Producto Farmacéutico, en forma abreviada 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 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 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.

Debe ser emitido por las autoridades competentes del país origen y oficializado por la embajada cubana correspondiente.

- c) Certificado del Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres que no sean denominaciones comunes internacionales, genéricos o químico, emitido por la Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual, 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:

- a) Certificado del Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres que no sean denominaciones comunes internacionales, genéricos o químico, 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.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 2 M

INFORMACIÓN DE CALIDAD: Para ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y excipientes.

2. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de los medicamentos **categoría A** y para una nueva sal, éster, isómero, complejo o derivado exclusivamente, de los **categoría B**, de acuerdo a su grado de novedad, debe presentarse la siguiente información de calidad para el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) 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.

I. INGREDIENTE(S) FARMACÉUTICO(S) ACTIVO(S)

2.2. Información general:

- a) Nombre del Ingrediente Farmacéutico Activo (Denominación Común Internacional o genérico).
- b) Nombre químico.
- c) Fórmula molecular.
- d) Fórmula química y estructural.
- e) Peso molecular.
- f) Formas polimórficas potenciales, incluyendo solvatos.
- g) Estereoquímica absoluta y relativa.
- h) Distribución del tamaño de las partículas, si es relevante.
- i) Cualquier otra particularidad que lo defina.

2.3. Caracterización de la estructura:

- a) Presentar datos sobre la confirmación de la estructura basada en la ruta de síntesis y análisis espectral.
- b) Información sobre los posibles isómeros, identificación de la estereoquímica, y posibilidad de formar polimorfo.
- c) Información sobre las impurezas, sustancias relacionadas y/o posibles productos de degradación.
- d) La información sobre la caracterización de la estructura debe presentarse de acuerdo a lo establecido en los siguientes lineamientos y guías de la Conferencia Internacional de Armonización, en forma abreviada ICH por sus siglas en inglés:
 - ICH Q3A. Impurezas en ingredientes farmacéuticos activos nuevos.
 - ICH Q3C. Impurezas: Guía para solventes residuales.
 - ICH Q6A. Especificaciones: Procedimientos de ensayos y criterios de aceptación para ingredientes farmacéuticos activos y productos terminados nuevos: Sustancias químicas.

2.4. Proceso de producción:

Deben describirse todos los pasos que se realizan hasta la obtención del IFA. Incluirá, según sea el caso, información sobre:

2.4.1. Breve descripción del proceso de producción que incluya:

- a) Todas las etapas hasta la obtención del IFA.
- b) La relación de componentes que intervienen en el proceso de fabricación:
 - Materias primas.
 - Reactivos, solventes, catalizadores.
 - Productos intermedios.
- c) La relación de Equipos.
- d) Un diagrama de flujo del proceso de síntesis y obtención del IFA, que incluya:
 - Identificación de los puntos críticos.
 - Controles de proceso y los límites de aceptación.
 - Relación de los parámetros operacionales: pH, temperatura, presión, tiempo, entre otros.
 - Controles de etapas críticas: Declaración para cada etapa crítica identificada y sus especificaciones de calidad.
 - Controles de productos intermedios: Información sobre las especificaciones de calidad de los productos intermedios, en caso de existir.

2.4.2. 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.

2.4.3. Reproceso. Se presentará una breve descripción y justificación de los reprocesos, así como su validación, si procede.

2.5. 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) Justificaciones de las especificaciones. Se presentará información con los criterios que justifiquen el establecimiento de los índices de calidad propuestos, así como de los límites correspondientes.
- c) Se justificará cualquier omisión o variación de los índices de calidad o los límites establecidos en las farmacopeas oficiales para el producto al cual se le solicita el registro.
- d) Se declarará la referencia de calidad, reflejando si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.
- e) 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.

2.6. 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.

Se aceptan como farmacopeas oficiales las siguientes:

- Farmacopea Europea, en forma abreviada PhEur, 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 Internacional de la OMS, en forma abreviada PhInt, por sus siglas en inglés.
- b) Si se trata de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante:
- Se incluirá la descripción completa y detallada del método analítico.
 - 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.

2.7. Validación de los métodos o técnicas de análisis:

- a) En IFAs con especificaciones 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 requiere:
- La presentación del informe de validación correspondiente según se establece en las regulaciones o guías de Validación de Métodos de análisis vigentes.
 - En caso de que el método de análisis sea igual al de una de las farmacopeas aceptada como oficial en Cuba, solo debe presentarse información de la evaluación o estandarización del desempeño del método.
- c) Lo establecido en el apartado 2.7. incisos a y b es aplicable, según sea el caso, a los métodos de análisis alternativos referidos en el apartado 2.6. inciso c.

2.8. Comprobación de las especificaciones de calidad:

2.8.1. Certificados de análisis:

- a) Se adjuntará el certificado de análisis del fabricante original del IFA con la comprobación de las especificaciones de calidad, el cual debe incluir la información siguiente:

- Nombre del ingrediente farmacéutico activo.
 - Identificación del lote.
 - Nombre del fabricante y país.
 - Fecha de fabricación.
 - Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
 - Período o fecha de re-chequeo.
 - Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
 - Referencia bibliográfica.
- b) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.
- c) Para los medicamentos de fabricación nacional elaborados con IFA(s) de importación, también se presentará el certificado de análisis de la comprobación nacional de su calidad.

2.9. Sistema envase – cierre:

- a) Descripción completa del envase primario en el que será envasado el IFA hasta su utilización en la elaboración del producto terminado.
- b) Descripción del tipo y especificaciones de material del que está constituido cada componente del sistema envase-cierre (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc.).
- c) Discusión del tipo de materiales seleccionados con respecto a la protección del IFA contra la humedad y luz, cuando proceda.

2.10. Estudios de estabilidad del IFA:

- a) Se requiere la presentación de ensayos de estrés, además de estudios acelerados 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: ICH, 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.

II. EXCIPIENTES

- 2.11.** Nombre y referencia de calidad de cada uno de los excipientes.
- 2.12.** En caso de no responder a una farmacopea o 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).
- 2.13.** Lista de excipientes de origen animal o humano y descripción de la garantía de seguridad viral y agentes adventicios.
- 2.14.** Para excipientes cuyo origen implica riesgo de transmisión de Encefalopatía Espongiforme Bovina se requiere de evidencias de eliminación del riesgo.
- 2.15.** Para excipientes utilizados por primera vez en un producto farmacéutico o para una nueva vía de administración deberá:
 - a. Aportarse detalles sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de calidad.
 - b. Describirse completamente el método analítico utilizado para comprobar las especificaciones de calidad.
 - c. Brindarse información toxicológica que avale su seguridad.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 3 M

INFORMACIÓN DE CALIDAD: Para ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y excipientes.

3. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de los medicamentos **categorías B** (excepto para una nueva sal, éster, isómero, complejo o derivado a los que se le aplica lo establecido en el Módulo 2 M) **y C**, de acuerdo a su grado de novedad, debe presentarse la siguiente información de calidad para el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y excipientes:

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.

I. INGREDIENTE(S) FARMACÉUTICO(S) ACTIVO(S):

3.2. Información general:

- a) Nombre del (los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (Denominación Común Internacional o genérico).
- b) Nombre químico.
- c) Fórmula molecular.
- d) Fórmula química y estructural.
- e) Peso molecular.
- f) Formas polimórficas potenciales, incluyendo solvatos, si procede.
- g) Estereoquímica absoluta y relativa, si procede.
- h) Distribución del tamaño de las partículas, si es relevante.
- i) Cualquier otra particularidad que lo(s) defina.

3.3. 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) Se justificará cualquier omisión o variación de los índices de calidad o los límites establecidos en las farmacopeas oficiales para el producto al cual se le solicita el registro.
- c) Si la referencia es propia del fabricante, incluir en los casos que proceda, impurezas provenientes de la síntesis, su identificación y las bases de la justificación de sus límites de aceptación.
- d) Se declarará la referencia de calidad, reflejando si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.
- e) Cuando en las especificaciones se incluyen 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.

3.4. 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.

Se aceptan como farmacopeas oficiales las siguientes:

- Farmacopea Europea, en forma abreviada PhEur, 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 Internacional de la OMS, en forma abreviada PhInt, por sus siglas en inglés.
- b) Si se trata de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante:
- Se incluirá la descripción completa y detallada del método analítico.
 - 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. Validación de los métodos o técnicas de análisis:

- a) En IFAs con especificaciones 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 requiere:
- La presentación del informe de validación correspondiente según se establece en las regulaciones o guías de Validación de Métodos de análisis vigentes.
 - En caso de que el método de análisis sea igual al de una de las farmacopeas aceptada como oficial en Cuba, solo debe presentarse información de la evaluación o estandarización del desempeño del método.
- c) Lo establecido en el apartado 3.5. incisos a y b es aplicable, según sea el caso, a los métodos de análisis alternativos referidos en el apartado 3.4. inciso c.

3.6. Comprobación de las especificaciones de calidad:

3.6.1 Certificados de análisis:

- a) Se adjuntará el certificado de análisis del fabricante original del IFA con la comprobación de las especificaciones de calidad, el cual debe incluir la información siguiente:

- Nombre del ingrediente farmacéutico activo.
 - Identificación del lote.
 - Nombre del fabricante y país.
 - Fecha de fabricación.
 - Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
 - Período o fecha de re-chequeo.
 - Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
 - Referencia bibliográfica.
- b) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.
- c) Para los medicamentos de fabricación nacional elaborados con IFA(s) de importación, también se presentará el certificado de análisis de la comprobación nacional de su calidad.

II. EXCIPIENTES

- 3.7.** Nombre y referencia de calidad de cada uno de los excipientes.
- 3.8.** En caso de no responder a una farmacopea se requiere la descripción completa de las especificaciones de calidad (los índices de calidad, límites de aceptación) y del método de comprobación.
- 3.9.** Lista de excipientes de origen animal o humano y descripción de la garantía de seguridad viral y agentes adventicios.
- 3.10.** Para excipientes cuyo origen implica riesgo de transmisión de Encefalopatía Espongiforme Bovina se requiere de evidencias de eliminación del riesgo.
- 3.11.** Para excipientes utilizados por primera vez en un producto farmacéutico o para una nueva vía de administración deberá:
- a) Aportarse detalles sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de calidad.
 - b) Describirse completamente el método analítico utilizado para comprobar las especificaciones de calidad.
 - c) Brindarse información toxicológica que avale su seguridad.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 4 M

INFORMACIÓN DE CALIDAD: Para producto terminado.

4. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de los medicamentos **categorías A, B y C**, de acuerdo a su grado de novedad, debe presentarse la siguiente información de calidad:

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. Desarrollo Farmacéutico:

Para los medicamentos de categorías A y B (en los casos que corresponda) se aportará 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 (contenido de agua, solubilidad, distribución del tamaño de partículas, polimorfismo, etc.) del IFA, su concentración, su estabilidad frente a elementos físico-químicos y ambientales y otras características que pudieran influir en el desempeño del producto terminado.
 - 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 principio activo con los excipientes de la formulación.
 - Para productos combinados, debe ser discutida la compatibilidad entre los ingredientes farmacéuticos activos.
- 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 4.3.

4.3. Descripción de la composición del producto:

- a) La composición se expresará por unidad posológica o de dosis, en los casos que proceda, (Ejs. cada tableta, cada cucharadita, cada ampolla o bulbo en inyecciones monodosis), por mL para gotas y soluciones inyectables multidosis, por 100 mL para soluciones de uso tópico y parenterales de gran volumen y por g o 100 g para cremas, ungüentos y polvos y granulados uso tópico.

En otras formas farmacéuticas no incluidas en el párrafo anterior, se declarará la composición tomando en consideración la unidad posológica, la concentración o el por ciento, según corresponda.

- b) La composición se presentará en forma de tabla, como se muestra a continuación, se reflejará el nombre y la cantidad de el(los) IFA(s) y los excipientes y se incluirá además otras materias primas utilizados en el proceso de fabricación, tales como ácidos o álcalis que pueden no añadirse a cada lote, solventes que se pierden durante el proceso y otras como el nitrógeno.

Debe especificarse la función y referencia de calidad de cada sustancia en la formulación.

Cada (unidad posológica, peso, volumen) contiene:

Nombre del componente	Cantidad en unidad de medida y/o por ciento	Función	Referencia de calidad
IFA(s)			
Sustancias Auxiliares			

- c) Cuando se añade un exceso del IFA 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.

- d) Cuando el IFA se utiliza en forma de sal o hidrato, con la dosis o fortaleza referida a la base, se requiere expresar la equivalencia con la base, escribiéndola entre paréntesis debajo del IFA en cuestión. Se exceptúan aquellos casos en no sea posible referir la equivalencia ya que la cantidad de la sal o hidrato varía en dependencia de la potencia o valoración que se determina en cada lote.

4.4. Proceso de producción:

Deben describirse todos los pasos que se realizan hasta la obtención del producto terminado. Incluirá, según sea el caso, información sobre:

4.4.1. Descripción del proceso:

4.4.1.1. Descripción del proceso de producción que incluya:

- Todas las etapas hasta la obtención del producto terminado.
- Fórmula y tamaño del lote de producción.

4.4.1.2. Un diagrama de flujo donde aparezca cada paso de los procesos de formulación, llenado, liofilización (si procede) etiquetado y estuchado, declarando:

- Pasos intermedios y puntos críticos.
- Controles del proceso y los límites de aceptación.
- En caso de existir productos intermedios claves declarar:
 - Información sobre las especificaciones de calidad.
 - Condiciones y tiempo de almacenamiento, si procede.
 - Tipo de envase utilizado (tipo de material, color, capacidad, etc.), si procede.

- d) Si en el proceso de producción del producto está involucrado más de un fabricante, en el diagrama de flujo debe incluirse el paso en que participa cada uno.

4.4.2. Validación del Proceso:

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

4.4.3. 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.

4.4.4. Reproceso:

- a) Se presentará una breve descripción y justificación de los reproceso, así como su validación, si procede.

4.5. 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:

4.5.1. 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) Se declarará la referencia de calidad, reflejando si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.
- d) 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.
- e) Todas las formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada (tabletas, cápsulas, supositorios y óvulos) requieren del ensayo de disolución.
- f) Para trámites de registros de las formas farmacéuticas sólidas de liberación modificada deberá presentarse además el perfil de disolución correspondiente.
- g) Para todas las formas sólidas de liberación inmediata (tabletas, cápsulas, supositorios y óvulos) que tengan establecida el ensayo de disolución en sus respectivas monografías de alguna de las farmacopeas oficiales, deberá incluirse dicho ensayo dentro de los índices a determinar, aunque su referencia de calidad no corresponda a la farmacopea en cuestión.
- h) Para trámites de registros de las formas sólidas de liberación inmediata que incluyen el ensayo de disolución y su referencia de calidad no corresponda a las farmacopeas oficiales deberá presentarse además el perfil de disolución correspondiente.

4.5.2. 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.

Se aceptan como farmacopeas oficiales las siguientes:

- Farmacopea Europea, en forma abreviada PhEur, 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 Internacional de la OMS, en forma abreviada PhInt, por sus siglas en inglés.
- 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.

4.5.3. 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 el apartado 4.5.3. incisos a y b es aplicable, según sea el caso, a los métodos de análisis alternativos referidos en el apartado 4.5.2. inciso c.

4.5.4. Material de referencia empleado en los análisis:

- a) Muestras del material de referencia 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.

4.5.5. Comprobación de las especificaciones de calidad:

4.5.5.1. 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 del lote.
 - Fecha y lugar de fabricación.
 - Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.

- Vencimiento, cuando proceda.
 - Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
 - Referencia bibliográfica.
- b) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

4.5.5.2. Para todas las formas sólidas de liberación controlada o modificada (tabletas, cápsulas, supositorios y óvulos) deben presentarse los resultados y gráficas de los perfiles de disolución.

4.6. 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.

4.7. Medidas dosificadoras o dispositivos de medición exacta:

- a) 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.

4.8. Estudios de estabilidad del producto terminado:

- a) Se requiere la presentación de estudios acelerados y de vida de estante o de vida de estante exclusivamente, del producto terminado sin reconstituir y reconstituido.
- Si no se dispone del estudio de estabilidad acelerado, debe realizarse y presentar los resultados en el trámite de renovación o como una modificación del Registro Sanitario del medicamento.
- b) La presentación de estudios de estabilidad acelerados solamente, no es suficiente para aprobar el plazo de validez.
- c) Cuando el medicamento se acompaña en su presentación de un solvente o un diluyente, se requiere la presentación de estudios de estabilidad del producto diluido, disuelto o dispersado según proceda en las condiciones de utilización.
- d) Si se utiliza más de un vehículo para su preparación se deben presentar los datos de los estudios de estabilidad realizados para cada uno de ellos.
- e) 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.

- f) Se acepta la presentación de resultados de estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los lineamientos establecidos en las siguientes normativas o guías:
- **Para medicamentos de fabricación nacional:** La Regulación "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos" vigente, del CECMED.
 - **Para medicamentos de importación:** 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.
- 4.9. 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.
- 4.10. Para el transporte y almacenamiento de estas muestras se debe garantizar la cadena de frío, en los casos que procedan.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 5 M

INFORMACIÓN NO CLÍNICA.

5. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de los medicamentos, debe presentarse la siguiente información no clínica, la que se ajustará al orden y a la estructura establecidos en el **Anexo No. 4 M** (pág. 75) :

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.

- I. **PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS A Y PARA UNA NUEVA SAL, ÉSTER, ISÓMERO, COMPLEJO O DERIVADO EXCLUSIVAMENTE, DE LOS CATEGORÍA B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD**

5.2. Aspectos Generales:

El expediente no clínico está constituido por los resultados de los estudios farmacológicos, cinéticos y de seguridad. Se presentará la documentación completa de cada uno de los estudios no clínicos realizados. Los resultados de la evaluación farmacológica y toxicológica deben mostrar las propiedades farmacológicas del producto cuantitativa y cualitativamente en relación al uso propuesto para el humano y la potencial toxicidad o efectos indeseables que pueden ocurrir en las condiciones propuestas para su uso en humanos.

5.3. Instalación de Ensayo:

- a) Las instalaciones de Ensayo donde se realizan los estudios de farmacología de seguridad, farmacocinética y toxicología deben cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.
- b) En los experimentos donde se utilizan animales deberá valorarse en sus diseños, las consideraciones éticas particularmente las relacionadas con el índice de severidad y el punto final humanitario.

5.4. Sustancias de Ensayo:

- a) Farmacología: Se presentarán resultados de estudios realizados con el ingrediente farmacéutico activo, y con el producto terminado, cuando la especialidad farmacéutica sea capaz de provocar variaciones importantes de la biodisponibilidad del (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s). Las especificaciones de calidad deberán corresponder al producto propuesto para comercialización.
- b) Los estudios cinéticos y de seguridad deberán realizarse con el producto terminado con las mismas especificaciones y composición de la formulación que será comercializada.

5.5. Diseños Experimentales:

- a) Estudios "in vivo". Los diseños experimentales de los diferentes ensayos deben ajustarse a alguna de las normativas aceptadas por el CECMED y que se encuentran debidamente establecidos en las guías de la Organización Mundial de la Salud, la Conferencia Internacional de Armonización, ICH por sus siglas en inglés, la Agencia Europea de Medicamentos, EMA por sus siglas en inglés, la Organización para el Desarrollo Económico

Cooperado, OECD por sus siglas en inglés y la Agencia Federal de Medicamentos de Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés. Debe declararse la normativa aplicada. Las desviaciones de los protocolos recomendados deberán ser justificadas.

- b) Estudios de seguridad aplicando métodos alternativos. Los criterios para aceptar resultados para la evaluación de seguridad obtenidas mediante métodos alternativos son:
 - Ensayos aceptados por la OECD y Agencias Reguladoras de Referencia (EMA, FDA) y por OMS.
 - Documentación de la calidad en la ejecución del Ensayo y que la selección del método se corresponda con la necesidad de evaluación de seguridad de ese producto en particular.
 - La aplicabilidad y limitaciones del método de ensayo deben estar claramente descritas y analizadas como parte de la justificación de la selección del método.
 - Realizados en laboratorios que han demostrado cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico.
- c) Se deberá brindar las referencias de calidad de las técnicas de ensayos utilizados para la determinación de parámetros de evaluación tanto en los estudios "in vivo" como "in vitro".
- d) Justificación de las especies y modelos animales seleccionados, considerando entre otros factores la similitud con el humano en el manejo farmacocinética del producto.

5.6. Resultados no clínicos requeridos:

La combinación de estudios y los diseños de los proyectos no clínicos dependen de las características del producto, sus indicaciones y la población humana que será tratada. Este documento solo establece los aspectos generales de la documentación no clínica.

5.6.1. Efectos Farmacodinámicos Principales:

El diseño del proyecto de evaluación farmacodinámica debe corresponderse a la actividad farmacológica y la indicación prevista del producto.

5.6.1.1. Estudios "in vitro":

- a) Los resultados presentados deben permitir identificar aspectos específicos de la actividad biológica del producto y reconocer la sensibilidad relativa del producto en varias especies, incluida la humana.
- b) Los datos disponibles deben ser capaces de aportar información acerca de los rangos de dosis utilizados.
- c) Los estudios "in vitro" deben contribuir a la comprensión del mecanismo de acción relacionada con la actividad presuntamente terapéutica del producto y contribuir a la selección del modelo animal. Los datos acerca del receptor y su distribución contribuyen al diseño y comprensión de los resultados de la evaluación de seguridad y los efectos tóxicos potenciales en humanos.
- d) La descripción de los ensayos biológicos relacionados con las especificaciones de calidad, incluido el ensayo de potencia, con la descripción en detalle de los materiales y métodos, deben ser incorporados o referenciados, en caso de estar descritos en otra parte de la documentación.
- e) Debe evaluarse la contribución de los enantiómeros y sustancias relacionadas al proceso sobre la actividad farmacológica del producto.

- f) En caso de productos nuevos que pretenden sustituir a otros en el mercado con la misma indicación los estudios "in Vitro" deben demostrar la no inferioridad con respecto al producto comercializado.

5.6.1.2. Estudios "in vivo":

- a) Debe ofrecerse justificación acerca de la selección del modelo animal. Debe demostrarse que se toman en consideración los resultados de la evaluación farmacológica provenientes de los estudios "in vitro".
- b) En un modelo animal relevante de la enfermedad humana, los datos presentados deben demostrar que la sustancia en estudio es capaz de inducir respuesta farmacológica relevante al objetivo clínico; es decir respuesta terapéutica a nivel experimental. Se recomienda incluir parámetros de evaluación de seguridad y cinéticos.
- c) Los resultados de los estudios "in vivo" deben aportar información sobre mecanismos de acción, las dosis seleccionadas y los esquemas de administración propuestos para uso humano y la racionalidad de la propuesta terapéutica.

5.6.2. Efectos farmacodinámicos secundarios:

- a) Deben ser presentados los resultados de la evaluación de los efectos farmacológicos secundarios y debe discutirse su relevancia para el humano. Los estudios deben ser realizados en modelos animales relevantes y en estos casos puede ser aceptada una sola especie.
- b) Es deseable conocer el mecanismo de acción de los efectos farmacodinámicos secundarios.
- c) La información puede obtenerse a partir de los estudios clínicos. En este caso deben comentarse en esta parte de la documentación.

5.6.3. Farmacología de Seguridad:

- a) Deben presentarse resultados de su evaluación en modelos animales relevantes y sistemas "in vitro" que permitan conocer los efectos farmacodinámicos potenciales e indeseables sobre las funciones fisiológicas en la exposición a dosis terapéuticas sobre los sistemas: nervioso central, cardiovascular y respiratorio.
- b) El monitoreo de la batería básica de ensayos de farmacología de seguridad puede ser incorporada a los estudios de farmacología, e incluso según las características del producto, puede evaluarse en estudios de toxicología y en la fase clínica.
- c) Pueden ser requeridos resultados de otros sistemas a los estipulados en la batería mínima, en caso de efectos tóxicos sobre otras dianas toxicológicas.

5.6.4. Farmacocinética y Toxicocinética:

- a) Los datos de los estudios cinéticos deben permitir 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).
- b) Debe demostrarse que los métodos analíticos tienen especificidad para la molécula y sensibilidad apropiada para las concentraciones esperadas. Debe evaluarse la posible interferencia con metabolitos del producto y la matriz donde se evalúa el producto (sangre, suero, tejidos) y en los estudios que utilizan marcaje isotópico, debe fundamentarse la discriminación entre la sustancia intacta, los metabolitos y el riesgo de intercambio con sustancia.

- c) Deben presentarse datos de absorción, distribución y excreción, unión a proteínas plasmáticas, concentración máxima, vida media, área bajo la curva, vías fundamentales de excreción de la sustancia y sus metabolitos, tiempo de residencia y concentración en los tejidos y potencial actividad biológica de los metabolitos.
- d) Deben identificarse los principales metabolitos y vías metabólicas, así como explorar la posibilidad de inducción enzimática y actividad farmacológica de algún metabolito. La evaluación metabólica en sistemas "in vitro" debe incluir fracciones de origen humano.
- e) Estos datos pueden tomarse de los estudios farmacológicos y toxicológicos en dosis únicas y múltiples.
- f) Circunstancias en las cuales son requeridos estudios de distribución tisular mediante administración reiterada.
 - Los resultados sugieren que la vida media aparente del compuesto o sus metabolitos excede la vida media de la fase de eliminación en plasma.
 - La presencia del producto o sus metabolitos excede en más del doble del intervalo de tiempo del esquema de administración en estudios de toxicidad.
 - Cuando el nivel estacionario del compuesto o sus metabolitos, en la circulación sanguínea, es significativamente más alto en los estudios cinéticos de administración reiterada, que el esperado a partir de los resultados cinéticos tras administración única.
 - Observación de cambios histopatológicos en órganos detectados en los estudios de seguridad, particularmente si estos órganos no fueron identificados como dianas farmacológicas o toxicológicas en los estudios farmacodinámicos, y de toxicidad y farmacocinéticos por administración única.
 - En medicamentos desarrollados para ser liberados en órganos diana específicos.

5.6.5. Estudios de Seguridad:

5.6.5.1. Los estudios de seguridad deben aportar datos que permitan:

- a) Identificar el rango de dosis segura para el inicio de ensayos clínicos y los parámetros de seguridad para el monitoreo clínico.
- b) 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 anatómo-patológica debe considerar todos los órganos establecidas en las normativas ICH.
- c) Identificar los riesgos del producto en las condiciones de uso previstas y en caso de sobredosis.
- d) Los resultados presentados en la documentación de seguridad deben permitir identificar el grado de toxicidad de la sustancia y establecer la relación entre la dosis y los efectos adversos, los órganos y funciones dianas de las reacciones adversas para la extrapolación documentada del riesgo al uso del medicamentos en dosis terapéuticas y sobredosis.

5.6.5.2. Toxicidad Aguda:

- a) Se presentarán los resultados de estos estudios realizados en dos especies de mamíferos de cepa conocida, así como los resultados de la evolución clínica y observaciones macroscópicas de todos los órganos establecidos en las normativas ICH. Deberán presentarse resultados histológicos en los órganos donde se observaron alteraciones macroscópicas.

- b) Entre las vías de administración se incluirán las propuestas para utilizar en humanos, además de la vía intravenosa cuando proceda.
- c) Los resultados brindarán información sobre toxicidad con relación a los órganos diana y las manifestaciones de toxicidad aguda.
- d) No es requisito imprescindible presentar la LD50, pero debe demostrarse que las dosis evaluadas son suficientemente altas en relación a la dosis farmacológica y que asegura la exposición a todos los órganos.
- e) Para los medicamentos de liberación modificada, la duración del período de observación, deberá considerar la vida media y características del medicamento.

5.6.5.3. Toxicidad por administración reiterada:

- a) Deben ser realizados en dos especies como mínimo, una no roedora.
- b) La selección de las especies, las dosis y el esquema de tratamiento deben ser justificados sobre la base de los resultados de los estudios farmacodinámicos y cinéticos.
- c) La duración de los estudios crónicos de administración reiterada oscila entre 3 meses y un año en dependencia del tiempo de uso propuesto y las características del producto, considerándose el tiempo máximo de tratamiento de un año para los roedores y 9 meses para los no roedores.
- d) Deberá incluirse una batería mínima de ensayos para la evaluación del efecto neurotóxico durante los estudios de toxicidad por administración reiterada; particularmente si se detectaron alteraciones neurológicas en los estudios agudos o residencia del producto en el Sistema Nervioso Central en las evaluaciones cinéticas.

5.6.5.4. Tolerancia Local:

- a) Los estudios de tolerancia 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.
- b) Deben presentarse resultados que demuestren la tolerabilidad local de la sustancia de ensayo y los excipientes en el sitio de administración en correspondencia con la administración prevista para el humano. 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.
- c) El diseño de los estudios, la selección de dosis y esquema de tratamiento deben ser discutidos en función de la relevancia para el humano.
- d) Los resultados de la tolerancia local pueden provenir de los estudios de dosis únicas y repetidas.

5.6.5.5. Genotoxicidad:

- a) Estos estudios se presentarán en todos los productos categoría A y las excepciones deberán justificarse.
- b) Deben presentarse como mínimo los resultados de la siguiente batería de estudios:
 - Ensayo "in vitro" de mutación génica en bacteria con y sin activación metabólica extrínseca.

- Ensayo "in vitro" en células de mamíferos para evaluación de riesgo de aberraciones cromosómicas con y sin activación metabólica extrínseca.
 - Ensayo para mutaciones génicas en sistemas eucarióticos.
 - Ensayo "in vivo" para daño cromosómico usando células hematopoyéticas de roedores. Los resultados negativos en los estudios "in vivo" deben haber demostrado exposición sistémica suficiente en el tejido indicador.
- c) La información brindada deberá incluir:
- Descripción de los métodos empleados.
 - Concentraciones aplicadas del producto y datos sobre la osmolaridad del medio.
 - Justificación de la selección de las dosis sobre la base de los índices de citotoxicidad.
 - Duración de la exposición.
 - Características de los sistemas de ensayo, tiempo de replicación de las células y período de incubación.
 - Método de evaluación de los resultados.

5.6.5.6. Área Reproductiva:

- a) Estos estudios son requeridos para los medicamentos a administrar en población pediátrica y pacientes con potencial reproductivo.
- b) Los resultados de la evaluación de riesgo sobre el área reproductiva debe permitir identificar algún efecto potencial del producto o sus metabolitos sobre la reproducción.
- c) La discusión de resultados y su interpretación deben estar relacionadas con los datos farmacodinámicos, cinéticos y toxicológicos, particularmente los de farmacocinética comparada para evaluar la relevancia de los efectos para el humano.
- d) El diseño del proyecto de evaluación debe permitir la exposición a la sustancia de ensayo, de todos los estados de desarrollo, desde la concepción hasta la madurez sexual.
- e) Los estudios serán realizados en una especie de la cual se tenga un amplio conocimiento con respecto a su fertilidad, fecundidad, prevalencia de anormalidades, muerte embrionofetal y muestre consistencia de éstos datos de un estudio a otro (reproducibilidad).
- f) Los estudios de embriotoxicidad requieren una segunda especie, siendo el conejo la especie de preferencia.
- g) Se deben evaluar los 3 segmentos del proceso reproductivo:
 - Segmento I: Reproducción y fertilidad.
 - Segmento II Teratogénesis/ toxicidad del desarrollo.
 - Segmento III Desarrollo Perinatal.
 - Debe presentarse justificación de las razones para no presentar resultados de la evaluación en algún segmento establecido en estos requerimientos.

5.6.5.7. Carcinogenicidad:

- a) Los estudios de carcinogenicidad son requeridos en los siguiente casos:
 - Medicamentos que se pretende utilizar de manera continuada durante 6 meses o más.

- Medicamentos que pudieran ser utilizados de manera intermitente durante al menos 6 meses.
 - Estructura química que sugiera potencial carcinogénico.
 - Medicamentos pertenecientes a grupos farmacológicos en los cuales su actividad biológica específica ha producido resultados carcinogénicos positivos.
 - Medicamentos en los que su patrón de toxicidad, largos períodos de retención tisular, los hallazgos en los estudios de mutagenicidad o ensayos cortos de carcinogenicidad sugieren riesgo de potencial carcinogénico.
 - Evidencias de lesiones preneoplásicas en los estudios de toxicidad crónicos.
- b) Los estudios de carcinogenicidad pueden no ser requeridos cuando:
- La sustancia estará destinada a pacientes con una expectativa de vida inferior al tiempo necesario para evidenciar el efecto carcinogénico. Si como consecuencia del éxito del tratamiento la supervivencia se incrementa de forma sustancial, puede ser requerido posteriormente incluir resultados de los estudios de carcinogenicidad durante el proceso de renovación de la inscripción en el Registro de Medicamentos. Igual estos estudios serán requeridos si se incorpora a las indicaciones una patología de menor gravedad.
 - La sustancia presenta potencial mutagénico inequívoco, en cuyo caso se asume que posee el riesgo carcinogénico. Cuando este producto va a ser utilizado de manera reiterada en los pacientes pueden ser requeridos, estudios de toxicidad crónica de un año de duración para detectar efectos tumorigénicos tempranos.
- c) Estos estudios deben ser realizados en dos especies de animales y la selección de las especies y las dosis deben ser justificadas y el diseño del protocolo de estudios debe corresponder con las normativas ICH establecidas.
- d) El informe a presentar deberá incluir:
- Tiempo de aparición de los tumores.
 - Tamaño y velocidad de crecimiento.
 - Características de las masas palpables y su ubicación.
 - Toda la evolución clínica de los animales.
 - Resultados de las observaciones macroscópicas y microscópicas incluidas las lesiones no tumorales.
 - Procedimiento estadístico empleado.
- e) El análisis de los resultados deberá incluir una valoración de la relevancia de los resultados experimentales para el hombre.

5.6.5.8. Otros estudios de Seguridad:

a) Fototoxicidad:

Estos estudios son requeridos para sustancias químicas que pueden absorber la luz en una longitud de onda entre 290-700 nm y que son de aplicación tópica y/o que pueden alcanzar la piel y los ojos después de la administración sistémica.

b) Hepatotoxicidad:

La evaluación del potencial hepatotóxico debe realizarse desde la evaluación preclínica hasta la fase de vigilancia post comercialización. La evaluación del potencial de inducir efectos hepatotóxicos es requerida donde la sospecha existe, por ejemplo en los siguientes casos:

- productos o sus metabolitos con alertas estructurales para hepatotoxicidad; entre ellos furanos, quinonas, epóxidos, tiofenos, ácidos carboxílicos, radicales fenoxi, fenoles, acil halógenos, acilglucurónidos, radicales de anilina, hidroxiaminas, compuestos aromáticos.
- productos que hayan resultado positivos en estudios de genotoxicidad con la adición de enzimas metabolizadoras de xenobióticos hepáticos (S9).
- diferencias en los valores de marcadores de función hepática, particularmente entre los valores antes y después del tratamiento con el xenobiótico en animales individuales, aún si no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Esto es particularmente importante en el caso de no roedores.
- incrementos en los valores de aminotransferasas en suero acompañada de incrementos en los niveles de bilirrubina.
- alteraciones macroscópicas y microscópicas del hígado, particularmente necrosis hepatocelular, desorganización de los lóbulos hepáticos, infiltrado inflamatorio a predominio de eosinófilos, hepatitis, colestasis, cambios vasculares, esteatosis y fosfolipidosis.
- indicios de hepatotoxicidad en medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades que cursan con inflamación como artritis reumatoide, enfermedades infecciosas, diabetes, esclerosis múltiple, lupus, etc.
- En caso de confirmación del potencial hepatotóxico debe: identificarse el cambio inducido por el xenobiótico y su magnitud, identificarse los niveles de dosis donde no se observan efectos tóxicos (NOAEL) y determinarse el mecanismo/patogénesis del efecto tóxico.

c) Inmunotoxicidad:

Estos estudios podrán ser requeridos en los siguientes casos:

- Las propiedades farmacodinámicas del producto indican efectos esperados o potenciales sobre el sistema inmune.
- Resultados de estudios de toxicología general donde se detecten cambios en la relación de las células sanguíneas de acuerdo a los parámetros habituales de la especie, alteraciones del peso e histología de los órganos inmunológicos, cambios inexplicables en el patrón de inmunoglobulinas, incremento en la incidencia de infecciones y tumores.
- Sustancias con similitud estructural con inmunosupresores conocidos.
- Xenobióticos o sus metabolitos que son retenidos a altas concentraciones en el sistema inmune.
- Resultados de ensayos clínicos que sugieran inmunotoxicidad en los pacientes expuestos al xenobiótico.
- Si el medicamento está indicado donde la mayoría de la población de pacientes presenta inmunocompromiso como consecuencia de su patología o del tratamiento concurrente.

d) **Dependencia:**

La necesidad de presentar estudios conductuales para valorar el potencial de la sustancia de inducir dependencia puede ser requerida en los siguientes casos:

- Similitud en la estructura química o mecanismo de acción similar a IFAs que han mostrado capacidad de inducir dependencia.
- Perfil farmacológico de la sustancia o sus metabolitos que penetren el Sistema Nervioso Central.
- Alteraciones del comportamiento en los grupos de recuperación al suspender el tratamiento.

e) **Medicamentos destinados a la Población Pediátrica:**

Los medicamentos destinados a la población pediátrica pueden requerir la utilización de animales jóvenes en la evaluación de seguridad debido a las diferencias en el desarrollo postnatal de órganos y sistemas y las diferencias en el perfil de seguridad entre sistemas maduros e inmaduros. Estos estudios son requeridos cuando:

- Los datos clínicos y no clínicos en animales adultos son insuficientes para respaldar la seguridad en poblaciones pediátricas como consecuencia de la diferencia en la madurez de determinados órganos y sistemas.
- El medicamento que será utilizado en población pediátrica, tiene como parte de su biodistribución, órganos y sistemas aún en evolución.
- Los resultados de estudios deben justificar la selección de la edad de los animales, la selección del período de tratamiento y el momento de evaluación e indicadores a evaluar y la correspondencia con el período etario de la población infantil en tratamiento.
- Deben ser identificadas las potenciales toxicidades retardadas o irreversibles y discutido el impacto de los efectos tóxicos en la población pediátrica, particularmente en la identificación de los grupos etarios que deben ser excluidos de la exposición al medicamento.

5.6.6. Estudios no clínicos adicionales:

- a) Evaluación de las interacciones en la asociación con otros medicamentos que pueden ser utilizados en terapias colaterales.
- b) Influencia de la insuficiencia hepática y renal en la farmacocinética del producto.

II. PARA UNA NUEVA FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, UNA FORTALEZA O CONCENTRACIÓN QUE NO SE AJUSTA AL RANGO POSOLÓGICO APROBADO O UNA NUEVA ASOCIACIÓN DE IFAS DE MEDICAMENTOS CATEGORÍAS B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

5.7. Para una nueva forma farmacéutica, incluida las diseñadas para obtener una liberación modificada:

5.7.1. Farmacodinamia:

- a) Resultados experimentales que evalúen la influencia del cambio introducido en la formulación sobre la relación dosis-efecto.

5.7.2. Estudios cinéticos:

- a) Resultados de la evaluación cinética comparada entre ambas formulaciones.
- b) Los resultados de la evaluación toxicocinética deben permitir identificar si se producen cambios y la magnitud de éstos en la distribución, tiempo de retención y concentración tisular.

5.7.3. Estudios de Seguridad:

- a) El diseño del proyecto no clínico deberá estar justificado sobre la base de los resultados previos y ofrecer información útil para la evaluación de riesgo de esta modificación sobre la seguridad al uso del producto.
- b) La ausencia de estos estudios debe ser justificada a partir de la fundamentación de que los niveles de exposición de los estudios previos son suficientes para permitir la valoración de riesgo de esta nueva formulación.

5.8. Para una nueva vía de administración:

5.8.1. Farmacodinamia:

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

5.8.2. Estudios cinéticos:

- a) Influencia de la nueva vía de administración en la biodisponibilidad del producto y la concentración en los órganos diana.

5.8.3. Estudios de Seguridad:

- a) Tolerancia local relativa a la nueva vía de administración.
- b) Requeridos si se producen cambios en los niveles de exposición que no sean cubiertos por los estudios previos.

5.9. Para una nueva fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado:

Si los estudios presentados 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.

5.10. Para una nueva asociación de IFAs conocidos:

Esta categoría de productos presupone que los componentes poseen una apropiada documentación y los diseños de los estudios deben permitir exponer el riesgo de interacción entre los componentes y el potencial tóxico de la combinación y ofrecer datos suficientes para realizar la evaluación del balance riesgo-beneficio.

5.10.1. Farmacodinamia:

- a) Los estudios farmacodinámicos deben demostrar la racionalidad de la combinación de IFAs y evaluarán el riesgo de las posibles interacciones.

5.10.2. Estudios cinéticos:

- a) Usualmente no son requeridos a menos que existan evidencias de interacciones entre los componentes.

5.10.3. Estudios de seguridad:

- a) Para un medicamento con una combinación fija de componentes conocidos, se requiere un estudio de administración reiterada, proporcionalmente al tiempo de tratamiento en humano, apoyado con resultados toxicocinéticos en una especie apropiada.
- b) Los datos de farmacología de seguridad que pudieran ser requeridos, pueden ser obtenidos a partir del estudio de administración reiterada.

5.10.4. Los estudios considerarán cada IFA por separado y la asociación de las mismas en las proporciones en que se encuentran en el producto terminado. Esto es particularmente relevante en relación a la actividad farmacodinámica. El impacto en la evaluación cinética y de seguridad dependerá del nivel de conocimiento disponible y el grado de novedad de las sustancias independientes.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 6 M

INFORMACIÓN CLÍNICA.

6. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario de Medicamentos del CECMED debe presentarse la siguiente información clínica:

I. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

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. Aspectos General:

La documentación que respalda la información clínica que se presentará para la solicitud de inscripción en el registro sanitario de medicamentos deberá responder a tres secciones fundamentales:

- a) **Sección A - Panorámica General de la Evaluación Clínica**, que requiere de una visión integral del desarrollo clínico del producto.
- b) **Sección B.- Resumen de la Información Clínica**, que requiere de una información detallada de los resultados obtenidos en los estudios clínicos realizados.
- c) **Sección C.- Informes finales de los estudios Clínicos**, que brinda las pautas para la estructura y organización de los informes finales y otros datos clínicos.

6.2.1. Sección A.- Panorámica general de la evaluación clínica:

Deberá incluir un resumen con el análisis crítico de los datos e información clínica que se presenta por cada producto, así como, una discusión e interpretación de los hallazgos clínicos en los estudios realizados con el producto. Deben incluirse las fortalezas y debilidades del programa de desarrollo clínico del producto, resultados de estudios, análisis beneficio /riesgo y el soporte de la información terapéutica (Prospecto y monografía del producto).

6.2.1.1. Desarrollo del Producto:

- a) Identificación de la clasificación farmacológica del producto.
- b) Descripción de la condición clínica en la que el producto está indicado (tratamiento, prevención o diagnóstico).
- c) Justificación científica que apoye la investigación clínica en la indicación estudiada.
- d) Breve descripción del programa de desarrollo clínico del producto, incluyendo los estudios en curso y planificados y su justificación para presentarlos en esta solicitud.
- e) Información sobre la concordancia o falta de ésta con los estándares actuales de la investigación, conforme al diseño, la conducción y al análisis de los estudios realizados.

6.2.1.2. Resumen de los aspectos biofarmacéuticos:

- a) Presentación de un análisis crítico de cualquier evento importante relacionado con la biodisponibilidad, en forma abreviada BD, que pueda afectar seguridad y eficacia de la formulación (dosis, forma farmacéutica /proporcionalidad de las fortalezas, diferencia entre la formulación a registrar y la utilizada en los estudios clínicos, influencia de los alimentos).

6.2.1.3. Resumen de la farmacología clínica:

- a) Presentación de un análisis crítico de la farmacocinética, en forma abreviada FC y farmacodinamia, en forma abreviada FD y su relación con los datos de estudios "in vitro". Considerar los datos relevantes, justificar y sustentar las conclusiones al respecto y enfatizar resultados inusuales y problemas conocidos o potenciales o declarar la falta de estos resultados.
- b) Incluir en FC, resultados de estudios FC comparados en sujetos sanos, pacientes y poblaciones especiales; relacionada con factores intrínsecos (edad, sexo, raza, fallo renal o hepático) y extrínsecos (fumadores, medicamentos concomitantes, dieta); datos de absorción; distribución (unión a proteínas plasmáticas); metabolismo (ruta metabólica específica, efecto de posible polimorfismo genético y formación de metabolitos activos e inactivos); excreción; interacciones FC con otros productos o sustancias con relevancia clínica; otros aspectos relevantes.
- c) Incluir en FD, información sobre los mecanismos de acción y sus principios, relación de efectos favorables y desfavorables de la dosis. Soporte FD de la dosis propuesta y el intervalo de dosis. Interacciones FD con relevancia clínica y posibles diferencias genéticas en la respuesta.
- d) Interpretación de los resultados e implicaciones de los estudios de inmunogenicidad, microbiológicos y otros estudios de FD para medicamentos específicos.

6.2.1.4. Resumen de eficacia:

- a) Análisis crítico de los datos clínicos de eficacia en la población estudiada (favorables o desfavorables) y la explicación de lo que aportan a la indicación propuesta y la información terapéutica. Juzgar los estudios de eficacia que se consideren relevantes y dar consideraciones acerca de los que aún siendo controlados y con diseño aparentemente adecuado, no tengan esta condición. Declarar los estudios que terminan abruptamente y dar las consideraciones de su impacto en la eficacia del producto.
- b) Entre los aspectos generales se consideran:
 - Características relevantes de la población estudiada (demografía, estado de la enfermedad, y otras variables importantes, población importante de excluidos en estudios críticos y participación de poblaciones especiales). Diferencias entre la población estudiada y la población a que se dirige el producto.
 - Implicaciones del diseño del estudio (selección del paciente, duración del estudio, variables principales y grupo control, entre otras). Atención particular con las variables principales de eficacia en las que se tiene experiencia limitada. Justificar el uso de variables subrogadas. Discutir la validación de cualquier escala utilizada.
 - Evidencias que apoyen el uso del ensayo de no inferioridad para demostración de eficacia (ensayos de sensibilidad adecuada y justificación de la elección del margen de inferioridad).

- Métodos estadísticos y aspectos que puedan afectar la interpretación de los resultados de los estudios (ej. modificaciones al diseño – mediciones de variables y análisis planificado - , fundamentación de análisis no planificado, procedimientos para el manejo de pérdida de datos).
- Similitudes y diferencias entre los resultados de los estudios o en diferentes subgrupos de pacientes incluidos y sus efectos en la interpretación de los datos de eficacia.
- Relación entre eficacia, dosis, régimen de dosis para cada indicación, tanto para la población como para los diferentes subgrupos de pacientes.
- Fundamentación de la aplicabilidad de los datos generados en una región, para otra nueva, cuando proceda.
- Para los productos de tratamiento a largo plazo, la necesidad de presentar resultados de eficacia mantenida durante su uso por largos períodos y el establecimiento de una dosis para estos casos.
- Datos que sugieran que el tratamiento puede mejorar con el monitoreo de concentración plasmática y documentación que avale un rango de concentración óptima, si procede.
- La relevancia clínica de la magnitud de los efectos observados. Si se utiliza una variable subrogada para esto, debe brindarse la naturaleza y magnitud de los beneficios clínicos esperados y la base para estas expectativas.
- Eficacia en las poblaciones especiales.

6.2.1.5. Resumen de seguridad:

- a) Análisis crítico de los datos de seguridad, declarando los resultados que apoyen y justifiquen la información terapéutica propuesta. Incluir:
- b) Características de las reacciones adversas, según su clasificación farmacológica y propuesta de monitoreo.
- c) Propuestas especiales para el monitoreo de eventos adversos particulares (ej. oftálmicos, prolongación de QT)
- d) Datos relevantes de toxicología animal e información de calidad del producto que afecten o puedan afectar la seguridad en el uso clínico.
- e) Datos según tipo de paciente y duración de la exposición para tratamiento y control. Se considerarán las limitaciones de las bases de datos de seguridad (ej. criterios de inclusión y exclusión, características demográficas de los sujetos, entre otras) y se discutirá de manera explícita, su implicación con respecto a la predicción de seguridad del producto en el mercado.
- f) Resumen de los eventos adversos comunes y no serios (preferible en forma tabular), para el producto y el control. Discusión breve de los eventos adversos más frecuentes, con respecto a placebo, controles, u otros miembros de la misma clase terapéutica.
- g) Resumen de los eventos adversos serios, discutiendo número, frecuencia, muertes y otros eventos adversos significativos (descontinuación o modificación de la dosis). Establecer relación de causalidad. Incluir información sobre los hallazgos de laboratorio relacionados o con posibilidad de reflejar eventos adversos serios.
- h) Similitud y diferencias de resultados entre estudios o sus efectos en la interpretación de los datos de seguridad.

- i) Diferencias en los datos de eventos adversos en subgrupos de población (datos demográficos, peso, enfermedades y /o tratamientos concomitantes o metabolismo polimórfico).
- j) Relación de eventos adversos relacionados con la dosis, régimen de dosis y duración de tratamiento.
- k) Seguridad a largo plazo.
- l) Métodos para prevención y tratamiento de los eventos adversos.
- m) Reacciones adversas debidas a sobredosis, dependencia, abuso, efecto rebote o la falta de estos datos.
- n) Experiencia de comercialización en el mundo (extensión, nuevos aspectos identificados, algunas acciones reguladoras relacionadas con la seguridad del producto).
- o) Fundamentación de la aplicabilidad de los datos generados en una región, para otra nueva, cuando proceda.

6.2.1.6. Evaluación Riesgo Beneficio:

- a) Integrar todas las conclusiones alcanzadas en los acápites previos que tratan acerca de las características biofarmacéuticas, la farmacología clínica, la eficacia y seguridad del producto; así como, brindar una evaluación general de los riesgos y beneficios de su uso en la práctica clínica. Incluir la discusión de las implicaciones relacionadas con la aparición de desviaciones de las pautas reguladoras y cualquier limitación importante de los datos disponibles obtenidos.
- b) Incluir los aspectos críticos de la propuesta de información terapéutica (Prospecto y RCP). Considerar los riesgos y beneficios del producto, (comparar los tratamientos alternativos disponibles o para enfermedades no tratadas, donde el no tratamiento pudiera ser una opción aceptable); y aclarar el alcance esperado del producto en el arsenal terapéutico para la indicación propuesta. Discutir la posible aparición de riesgos diferentes para aquellos que recibirán la droga (ej. riesgos de emergencia de cepas bacterianas resistentes a la droga).
- c) Cuando el producto es miembro de una clase farmacológica conocida y no hay aspectos especiales a dilucidar, esta sección puede ser breve.
- d) El análisis de riesgo beneficio generalmente debe explicar:
 - Eficacia del producto para cada indicación propuesta.
 - Hallazgos significativos y medidas que puedan realzar la seguridad.
 - Relación dosis - respuesta y dosis - toxicidad, rango óptimo de dosis y régimen de dosis.
 - Eficacia y seguridad en subpoblaciones.
 - Datos en niños de diferentes grupos de edades, si procede y plan para el programa de desarrollo clínico en niños.
 - Riesgos de interacciones conocidas o potenciales en los pacientes (drogas – alimentos, drogas – drogas) y recomendaciones para el uso del producto.
 - Efectos potenciales de los productos para afectar la habilidad de manejar u operar maquinarias.
- e) Ejemplos de aspectos a considerar y modos de poder garantizar discusión detallada de la relación beneficio riesgo:

- La droga es para tratamiento de enfermedades no fatales, pero tiene toxicidad seria conocida o potencial, tal como un signo fuerte de teratogenicidad, carcinogenicidad, potencial pro arritmico, o sospecha de hepatotoxicidad.
- La propuesta utilizada se basa en una variable subrogada y hay una toxicidad importante bien documentada.
- Uso seguro y/o efectivo de la droga requiere potencialmente la selección difícil o propuestas en el manejo que requieren de una experticia especial del médico o entrenamiento del paciente.

La evaluación de las categorías de riesgo para los medicamentos que se les solicita la inscripción en el registro debe incluir los resultados de la realización del algoritmo de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 7 "Evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos" de la *Regulación* "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos" vigente, emitida por el CECMED.

6.2.2. Sección B.- Resumen de la Información Clínica:

Describir de manera objetiva los aspectos relacionados con la información clínica que se obtiene durante el programa de desarrollo clínico del producto, incluyendo los informes finales de los estudios realizados; la información obtenida de metaanálisis, u otros análisis de estudios cruzados; y datos de postcomercialización para productos que han sido comercializados en otras regiones. La comparación y análisis de resultados de estudios cruzados deben focalizarse sobre observaciones objetivas.

Se incluirá información sobre:

- a) Estudios Biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados.
- b) Estudios de Farmacología Clínica.
- c) Eficacia Clínica.
- d) Seguridad Clínica.

6.2.2.1. Sobre estudios Biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados:

a) Generalidades:

- Incluir una revisión con todas las formulaciones vistas en el proceso de desarrollo, las formas farmacéuticas evaluadas in vitro e in vivo, y la propuesta general y racional utilizada en el desarrollo de la BD, BD comparativa, Bioequivalencia, en forma abreviada BE. Incluir o hacer referencia a una revisión de los métodos analíticos utilizados, enfatizando las características de la validación del ensayo (linealidad, sensibilidad, especificidad, etc.) y control de la calidad (precisión, exactitud). No debe incluir detalles de los estudios individuales.

b) Resumen de Resultados de Estudios Individuales:

- Tabular la relación de estudios biofarmacéuticos realizados que describan los estudios de BD y BE, incorporando la identificación del estudio, objetivo, diseño, tratamiento (dosis, forma farmacéutica, vía de administración y producto), sujetos (tipo de población que se estudia, edad promedio y rango, sexo), parámetros evaluados (C_{max} , C_{min} , T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, para BE test y referencia) y localización del informe final del estudio.

- Breve descripción de la información relevante de los estudios de BD y BE, que incluya las características críticas del diseño y los resultados.

c) Comparación y análisis de los resultados de los estudios:

Resumen objetivo con particular atención a las diferencias entre los resultados de los estudios, resumiendo los hallazgos de las tablas y textos mencionados anteriormente. Considerar:

- Evidencias de los efectos de la formulación y los cambios de producción sobre la disolución, y BD y conclusiones respecto a la BE.
- Evidencia de los efectos de los alimentos en la BD y BE, con respecto al tipo de alimento y momento de la misma.
- Evidencias de la correlación entre la disolución in vitro y la BD, incluyendo los efectos del PH, y conclusiones con respecto a las especificaciones de disolución.
- BE para las diferentes fortalezas de las formas farmacéuticas.
- Biodisponibilidad comparativa de las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos (para los estudios que demuestran eficacia) y la formulación que va a ser comercializada.
- Origen y magnitud de la variabilidad inter e intra sujetos observada para cada formulación en un estudio de biodisponibilidad comparativa.

6.2.2.2. Sobre los estudios de Farmacología Clínica:

a) Generalidades:

- Incluir una revisión de todos los estudios de farmacología clínica, incluyendo los realizados para evaluar FC y FD humana y los estudios in vitro realizados en células y tejidos humanos o materiales relacionados (Biomateriales). No debe incluir detalles de los estudios individuales.
- Incluir un breve resumen de los estudios realizados con biomateriales humanos que fueron diseñados y conducidos para apoyar la interpretación de los datos de FC y FD. Incluyendo:
 - i. información sobre los estudios de permeabilidad (absorción intestinal, paso de barrera hematoencefálica),
 - ii. unión a proteínas,
 - iii. metabolismo hepático,
 - iv. interacciones droga a droga,
 - v. estudios clínicos para caracterizar la FC y FD del producto (relación FC/FD en voluntarios sanos y pacientes, efectos relevantes de factores intrínsecos y extrínsecos en FC y relación FC/FD).
- Enfatizar sobre los aspectos críticos del diseño y el análisis de los datos (selección de la dosis – única o múltiple - población estudiada, tipos de factores intrínsecos y extrínsecos, el tipo de variable FD).

b) Resultados de Estudios Individuales:

- Tabular la relación de todos los estudios FC y FD, incluyendo los diferentes tipos de estudios (tales como, dosis respuesta, FC/FD, efectos en biomateriales humanos, FC en poblaciones especiales, interacciones).
- Resumir la mayor cantidad de información sobre las características y resultados de los estudios. Ejemplo el contenido de un estudio de interacción debe incorporar: identificación y país, producto, lote, objetivo, diseño, sujetos (tipo de población que se estudia, edad promedio y rango, sexo), tratamiento (sustrato y droga interactuante, esquema de tratamiento), parámetros FC evaluados (C_{max} , T_{max} , $AUC_0 - \infty$, aclaración), intervalos de confianza de C_{max} y AUC, y localización del informe final del estudio.
- Breve descripción de la información relevante de los estudios de FC, incluyendo las características críticas de cada estudio, así como, la evaluación crítica del diseño y los resultados. Incluir resultados de estudios similares y la discusión de analogías y diferencias entre ellos.
- Incluir los estudios de dosis respuesta o concentración respuesta que se evalúan mediante variables FD.

c) Comparación y análisis de resultados de los estudios:

Caracterización de los aspectos farmacológicos del producto mediante la discusión de los resultados relacionados con la variabilidad inter e intra individual de los datos y los factores intrínsecos y extrínsecos que afectan la relación farmacocinética. Considerar:

- Metabolismo de la droga, estudios de la interacción droga a droga in vitro y sus implicaciones clínicas.
- Estudios de FC humana, incluyendo la mejor estimación de los parámetros estándares y el origen de la variabilidad. Hacer énfasis en las evidencias que fundamenten la dosis y la individualización de las dosis en la población diana y las poblaciones especiales.
- Comparación entre FC de dosis única y repetida.
- Relaciones dosis – respuesta o concentración – respuesta. Discutir suficientes evidencias que apoyen la selección de la dosis y los intervalos estudiados. Incluir las instrucciones que apoyen la información terapéutica al respecto.
- Estudios FC para determinar si los datos clínicos de estudios realizados en el extranjero pudieran ser extrapolados a esta región. Discutir los resultados de todos los estudios relacionados con este acápite.

d) Estudios Especiales:

Incluir información sobre estudios que aporten datos relevantes de productos específicos, como es el caso de radiofármacos, entre otros, para los cuales se brinda información detallada en las normativas correspondientes vigentes.

6.2.2.3. Sobre los estudios de Eficacia Clínica:

Resumen de la información por indicaciones propuestas para Registro, y en caso que estén estrechamente relacionadas, pueden ser consideradas de conjunto.

a) Generalidades:

- Describir los estudios controlados y pertinentes, relacionados con la evaluación de eficacia en la indicación específica, así como, un resumen del diseño de estos estudios. Entre los estudios a presentar se incluirán los de dosis – respuesta, eficacia comparativa, eficacia a largo plazo y eficacia en diferentes subpoblaciones.
- Discutir puntos críticos del diseño (cegaje, aleatorización, tipos de tratamiento control, tipo de población, cruzamiento, duración del estudio, variables de respuesta, entre otros). Se pueden relacionar aquí los datos de Farmacología y no clínicos que avalen la eficacia en humanos. No debe incluir detalles de los estudios individuales.

b) Resumen de Resultados de Estudios Individuales:

- Tabular la relación de todos los estudios que brinden información sobre la eficacia del producto.
- Breve descripción de los estudios más importantes, que debe incluir las características principales del diseño y los resultados críticos. Describir los resultados de estudios similares y cualquier diferencia importante entre estos estudios.
- Para el caso de estudios que hayan contribuido significativamente al análisis de seguridad del producto, en su descripción se debe incluir información acerca del tiempo de exposición de los sujetos al producto (testado o control) y de cómo se recogieron los datos de seguridad.

c) Comparación y análisis de resultados de los estudios:

- Resumir todos los datos disponibles que caractericen la eficacia del producto y discutir cualquier inconsistencia de los datos con respecto a la eficacia utilizando generalmente 2 tipos de análisis, la comparación de los resultados de los estudios individuales y el análisis combinado de los datos de varios estudios.
- Incluir evidencias y referencias cruzadas de estudios que apoyen los resultados de la sección de Farmacología Clínica, por ejemplo, datos que apoyen las dosis y los esquemas de tratamiento (dosis, intervalo de dosis recomendado, evidencias pertinentes a la individualización de las dosis, necesidad de modificaciones para subgrupos poblacionales específicos, entre otros) en la información del producto (Prospecto y RCP).

d) Poblaciones en estudio:

Describir las características demográficas de los pacientes incluidos en los estudios de eficacia, que incluyan:

- Características de la enfermedad, tratamientos previos y criterios de selección.
- Diferencias de las características basales de las poblaciones estudiadas en diferentes estudios o grupos poblacionales.
- Cualquier diferencia esperada entre las poblaciones incluidas en el análisis crítico de eficacia y la población diana.
- Evaluación de las salidas del estudio (número, tiempo y razones para la discontinuación).

e) Comparación de resultados de eficacia de todos los estudios:

- Resumen y comparación de todos los resultados de los estudios diseñados para evaluar la eficacia del producto, incluyendo resultados inconclusos o negativos. Identificar diferencias importantes en el diseño (dosis, grupo control, población, duración del estudio, métodos estadísticos, variables de respuesta).
- Incluir información sobre los intervalos de confianza para la evaluación del efecto del tratamiento apoyando la interpretación de los resultados. Si existen diferencias entre el placebo y la droga evaluada, discutir tanto los valores basales como, la magnitud del efecto en todos los grupos de tratamiento (placebo, control activo).
- Discutir las diferencias en los resultados entre estudios con diseños similares y describir las comparaciones de factores que pueden haber contribuido a estas diferencias.
- Si se realiza un metaanálisis de los estudios clínicos, debe quedar claro si se realiza en concordancia con el protocolo predefinido o si es fuera de este contexto. Describir cualquier diferencia en el diseño de los ensayos, poblaciones o en las medidas de eficacia entre los ensayos, de manera que permitan medir la relevancia y validez de los resultados y conclusiones.

f) Comparación de resultados en Subpoblaciones:

- Análisis general de eficacia en poblaciones especiales. Mostrar que los efectos del tratamiento evaluado son observados consistentemente a través de todas las subpoblaciones estudiadas.
- Realizar un análisis a través de múltiples estudios para evaluar los efectos en la eficacia de los factores demográficos más importantes (edad, sexo y raza) y de otros factores intrínsecos y extrínsecos relevantes (severidad de la enfermedad, tratamientos previos, tratamientos concomitantes, alcoholismo, tabaco, peso corporal) cuando hay tamaño de muestra limitado.
- Aclarar aspectos generales que se relacionen con poblaciones especiales, tales como ancianos u otros. Detallar los aspectos relacionados con la eficacia en población pediátrica, cuando proceda, según la indicación propuesta.

g) Análisis de información clínica relevante para la recomendación de la dosis:

- Incluir un resumen integrado y análisis de todos los datos que pertenecen a la relación de efectividad dosis respuesta o niveles de respuesta en sangre y aquellos que han contribuido a la selección de la dosis y del intervalo de dosis. Referir los datos relevantes de estudios no clínicos, y resumir los datos de estudios de Farmacocinética, otros estudios de farmacología clínica, estudios controlados y no controlados, para ilustrar las relaciones de dosis respuesta o niveles de respuesta en sangre.
- Resumir los resultados de los estudios individuales y cualquier análisis cruzado de los estudios que serán utilizados para avalar las dosis recomendadas, (incluyendo las dosis de inicio y las dosis máximas recomendadas, el método de titulación de dosis y cualquier otra instrucción relacionada con la individualización de la dosis).
- Describir cualquier evidencia de diferencias en las relaciones de dosis respuesta como resultado de factores relacionados con los pacientes (sexo, edad, raza, enfermedad y otros) y el análisis y forma en que se detectaron dichas diferencias.

h) Persistencia de eficacia y/o efectos de tolerancia:

- Resumir la información disponible de la persistencia de la eficacia en el tiempo. Brindar información sobre el número de pacientes con datos de eficacia a largo plazo y el tiempo de exposición. Describir cualquier evidencia de tolerancia (pérdida de efecto terapéutico en el tiempo). Brindar información sobre la relación entre los cambios de dosis en el tiempo y la eficacia a largo plazo.
- Brindar especial atención a los estudios controlados para evaluar la eficacia a largo plazo. Además considerar los efectos de la discontinuación prematura del tratamiento o el cambio a otras terapias, sobre los resultados obtenidos.

6.2.2.4. Sobre la Seguridad Clínica:

a) Resumir los datos relevantes de seguridad en la población evaluada integrando los resultados de los informes clínicos finales y de otros reportes, incluyendo:

- datos de la extensión de la exposición (dosis, duración, número y tipo de pacientes) para determinar el grado de seguridad.
- resumen y clasificación de los eventos adversos más comunes y los cambios encontrados en los exámenes de laboratorio.
- resumen de los eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos identificados. Examinarlos por frecuencia en el tiempo, particularmente para drogas que pueden tener uso crónico.
- Describir el perfil de seguridad de la droga, de manera clara y objetiva, sobre la base del análisis de los datos clínicos.

b) Exposición a la droga:

Plan de evaluación de seguridad y descripción de los estudios de seguridad:

- Describir brevemente como se evaluaron los parámetros de seguridad incluyendo consideraciones de datos no clínicos, cualquier efecto relevante propio de la clase farmacológica y el origen de los datos de seguridad (ensayos controlados, estudios abiertos, otros).
- Tabular la relación de todos los estudios clínicos que aporten datos de seguridad, incluyendo los aspectos especiales de seguridad (ej. estudios para comparar eventos adversos particulares para 2 tratamientos, para evaluar seguridad en subgrupos demográficos particulares, para evaluar fenómenos de rebote o retiro, entre otros). Pueden incluirse resultados de estudios en otras indicaciones diferentes a la propuesta y estudios en curso que contribuyan al análisis de seguridad.
- Brindar una breve descripción de todos los estudios de seguridad, exceptuando los que fueron descritos con anterioridad en la sesión de eficacia.

Panorámica de la extensión de la exposición:

- Tabular los datos de seguridad, incluyendo número de sujetos expuestos, dosis, ruta de administración y duración de la exposición (agrupada según el tiempo).

- Presentar los niveles de dosis utilizados de acuerdo con la dosis máxima recibida por el sujeto, la dosis de mayor exposición, y/o la dosis media diaria, para correlacionar con los eventos adversos y los cambios en las variables de laboratorio. Cuando estén disponibles incluir los datos de concentración de la droga en los sujetos (concentración en el tiempo de un evento adverso, concentración máxima en el plasma, área bajo la curva).
- Realizar el análisis de seguridad con todos los sujetos incluidos en los estudios que reciban al menos una dosis del producto en evaluación.

Aspectos demográficos y otras características de la población:

- Tabular las características demográficas de población expuesta durante el desarrollo del producto (valorar selección del rango de edad, estudios en poblaciones especiales). Incluir las características relevantes de la población en estudio (severidad de la enfermedad, hospitalización, daño de la función renal, enfermedades concomitantes, tratamiento concomitante, localización geográfica) y las salidas del estudio.

c) Eventos adversos:

Análisis de Eventos adversos:

- Resumir todos los eventos adversos o empeoramiento del paciente después del comienzo del tratamiento, incluyendo los siguientes datos:
 - i. características del evento,
 - ii. número de sujetos en que ocurre,
 - iii. frecuencia de ocurrencia en los sujetos tratados con el producto en estudio, control y/o placebo,
 - iv. relación de frecuencia de eventos adversos por dosis,
 - v. severidad de los eventos,
 - vi. causalidad,
 - vii. otras variables.
 - viii. Discutir las razones que provocan las diferencias sustanciales en las tasas de eventos adversos en los diferentes estudios. Definir los eventos adversos que conllevan a cambios en los tratamientos.
 - ix. Analizar en conjunto los datos de los resultados de seguridad, para mejorar la precisión de la estimación y la sensibilidad de las diferencias que puedan ser encontradas. Describir la racionalidad del método seleccionado para realizar el análisis en conjunto de los datos de seguridad.

Eventos adversos comunes:

- Análisis combinado de las categorías de severidad y causalidad de los eventos. Resumir los métodos estadísticos utilizados conforme:
 - i. Dosis, especificar unidades de dosis (mg/Kg o mg/m²).
 - ii. Régimen de dosis.
 - iii. Duración del tratamiento.
 - iv. Características demográficas (edad, sexo y raza).

- v. Uso de tratamiento concomitante.
- vi. Otros aspectos basales del individuo, ej. estado renal, hepático.
- vii. Resultados de eficacia.
- viii. Concentración de la droga.

Muerte:

- Brindar una relación de las muertes que ocurrieron en todos los estudios, acotando el momento en que ocurre el fallecimiento (ej. entre los 30 días después de terminado el tratamiento o según especifique el protocolo).
- No se incluirán las muertes:
 - i. que no estén relacionadas claramente con la enfermedad.
 - ii. las no relacionadas con el producto en estudio.
 - iii. las que ocurren en estudios en que la mortalidad es elevada (cáncer avanzado).
 - iv. en los estudios en que la mortalidad es una variable principal.

Estas muertes deben estar bien explicadas en los informes finales de los estudios.

- Análisis de las muertes de manera individual y sobre la base de las tasas por ensayo individual y en el conjunto de estudios, considerando la mortalidad total y la causa específica de la muerte.

Otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos:

- Resumen de todos los eventos adversos serios (incluyendo los temporalmente asociados o que preceden a la muerte). Incluir las anormalidades de laboratorio, de los signos vitales y del examen físico. Clasificar con relación a la frecuencia en el tiempo, particularmente en las drogas destinadas a uso crónico.
- Resumen de los eventos adversos que no fueron clasificados como serios pero que tienen una repercusión importante para el estudio (descontinuación prematura de la droga en el estudio, reducción de la dosis, adición sustancial de terapia concomitante), que se detectan por anormalidades hematológicas y de laboratorio marcadas y cualquier evento que conlleve a una intervención sustancial. Discutir ampliamente las razones para la descontinuación de la droga y compararla con el uso de placebo y tratamiento control.

d) Evaluación de Laboratorio Clínico:

- Resumen breve de los cambios mayores en los valores de laboratorio (hematología, orina, química clínica y otros) a través de todos los estudios clínicos. Incluir una evaluación de parámetros tales como, la tendencia central de los valores (media, mediana); el rango de valores y el número de sujetos con valores anormales; anormalidades individuales de importancia clínica, incluyendo aquellas que llevan a la descontinuación del tratamiento.

e) Seguridad en situaciones y grupos especiales:

- **Factores intrínsecos** (edad, sexo, peso, talla, masa corporal, polimorfismo genético, disfunción de órganos y otras enfermedades).

- **Factores extrínsecos** (medio ambiente, uso de otras drogas, tabaco, alcohol, hábitos nutricionales).
- **Interacciones de drogas** (impacto potencial en la seguridad de las interacciones droga - droga y droga - alimento, basadas en las observaciones clínicas, farmacocinéticas y/o farmacodinámicas).
- **Uso en embarazo y lactancia** (cualquier información de seguridad durante el embarazo o la lactancia disponible).
- **Sobredosis** (toda la información clínica disponible relacionada con la sobredosis, incluyendo síntomas y signos, hallazgos de laboratorio, mediciones y /o tratamiento terapéutico y antídotos, cuando proceda).
- **Abuso de la Droga** (cualquier información o estudio en animales o humanos, relacionado con la potencial dependencia de nuevas drogas).
- **Rebote y Retiro** (cualquier información clínica o resultados disponibles relacionados con los efectos de rebote incluyendo los eventos que ocurren o incrementan la severidad después de la discontinuación).
- **Efecto en la habilidad para manejar u operar maquinarias** (datos de seguridad relacionados con cualquier daño en el sensorio, coordinación, u otro factor que pueda disminuir la capacidad para manejar u operar maquinarias o que pudiera dañar la capacidad mental).

f) Datos de Farmacovigilancia:

- Resumir todos los datos de seguridad disponibles, cuando la droga que solicita registro ha sido comercializada, relacionando el número de sujetos que ha sido expuesto, según indicación, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, localización geográfica.
- Tabular los eventos serios postcomercialización, incluyendo cualquier interacción medicamentosa potencialmente seria.

6.2.3. Sesión C Informes Finales de los Estudios Clínicos:

En esta sección se debe presentar los informes finales de los estudios clínicos realizados y otros datos clínicos de interés y se recomienda que se ajusten a lo establecido en el Anexo No. 5 "Guía para la elaboración del informe final de ensayo clínico" de la *Regulación* "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos" vigente, emitida por el CECMED.

La estructura organizativa y el contenido de los informes finales se describen a continuación:

6.2.3.1. Organización detallada de los Informes Finales de los estudios clínicos:

- a) El lugar en que se ubica el informe está determinado por el objetivo del estudio.
- b) Cada informe final debe aparecer en una sola sesión.
- c) Donde existan múltiples objetivos, el estudio deberá tener referencia cruzada en varias sesiones.
- d) Cuando no exista información disponible en una sesión, deberá declararse como "No Aplicable" o "Estudio no realizado".

6.2.3.2. Contenido:

- a) Tabla de Contenido.
- b) Listado tabular de todos los ensayos clínicos.
- c) Informes finales de los ensayos clínicos:
 - Informes de estudios biofarmacéuticos:
 - i. Informes de BD.
 - ii. Informes de estudios de BD comparativa y BE.
 - iii. Informes de estudios de correlación in vitro/in vivo.
 - iv. Informes de métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos.
 - Informes de estudios de FC utilizando biomateriales humanos:
 - i. Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas.
 - ii. Informes de metabolismo hepático e interacción de drogas.
 - iii. Informes de estudios utilizando otros biomateriales.
 - Informes de estudios de Farmacocinética Humana:
 - i. Informes de estudios de FC y tolerabilidad inicial en sujetos sanos.
 - ii. Informes de estudios de FC y tolerabilidad inicial en pacientes.
 - Informes de estudios de FC en factores intrínsecos.
 - i. Informes de estudios de FC en factores extrínsecos.
 - ii. Informes de estudios de FC en la población.
 - Informes de estudios de Farmacodinamia en Humanos:
 - i. Informes de estudios de FD relación FC/FD en sujetos sanos.
 - ii. Informes de estudios de FD relación FC/FD en pacientes.
 - Informes de estudios de Eficacia y Seguridad:
 - i. Informes de estudios clínicos controlados relacionados con la indicación propuesta.
 - ii. Informes de estudios clínicos no controlados.
 - iii. Informes de análisis de datos de más de un estudio.
 - iv. Informes de otros estudios clínicos.
 - Informe de experiencia postcomercialización.
 - Listado de CRD y pacientes individuales.

II. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

6.3. Para los medicamentos que se clasifican como categoría B por tratarse de IFAs de uso conocido, que se presentan con una nueva:

- Sal, éster, isómero, complejo o derivado.
- Forma farmacéutica y vía de administración.
- Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
- Asociación de IFAs.

6.3.1. Debe presentarse, de la información descrita en este módulo, la que corresponda de acuerdo al caso que se trate.

6.3.2. Se presentará además para los productos de importación la siguiente información de vigilancia post-comercialización:

- a) Los Informes Periódicos de Seguridad disponibles, de acuerdo a lo establecido en los "Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos", vigente emitido por el CECMED.
- b) Cualquier dato de vigilancia post-comercialización, que avale la seguridad y la eficacia del medicamento.

III. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍAS C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD

6.4. Para determinados medicamentos que se clasifican como **categorías C** pero no son multiorigen, ya que aunque llevan más de cinco años de uso en el mercado, se encuentran protegidos por patentes y son producidos por uno o en algunos casos por más de un fabricante (bajo licencia), se debe presentar la siguiente información:

6.4.1. Resúmenes de los estudios clínicos realizados y copias de publicaciones nacionales e internacionales.

6.4.2. Esta información se requiere en los siguientes casos:

- a) En formas farmacéuticas de liberación modificada (ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida).
- b) En formas farmacéuticas orales de liberación inmediata, parenterales, parches transdérmicos, supositorios, óvulos vaginales, etc. de acción sistémica, que se ajusten a una o varias de las siguientes características:
 - Están indicadas en condiciones que requieren una respuesta terapéutica segura.
 - Tienen una estrecha ventana terapéutica /margen de seguridad.
 - Tienen una absorción variable o incompleta o ventana de absorción, farmacocinética no lineal, eliminación presistémica/ intenso efecto del metabolismo primer paso (>70 %).
 - Sus propiedades físico-químicas son desfavorables: baja solubilidad, inestabilidad, modificaciones metaestables, pobre permeabilidad, etc.
 - Combinaciones a dosis fijas.

- Existen evidencias documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionadas con IFA o IFAs de estructura química similar o formulaciones similares.
- 6.4.3. Se presentará además para los productos de importación la siguiente información de vigilancia post-comercialización:
- a) Los Informes Periódicos de Seguridad disponibles, de acuerdo a lo establecido en los "Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos", vigente emitido por el CECMED.
 - b) Cualquier dato de vigilancia post-comercialización, que avale la seguridad y la eficacia del medicamento.
- 6.5. Para determinados medicamentos que se clasifican como **categoría C** y son multiorigen, se debe presentar la información descrita en el **Módulo 7 M** Intercambiabilidad terapéutica.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 7 M

INTERCAMBIABILIDAD TERAPÉUTICA.

7. Para las solicitudes de trámites de inscripción en el Registro Sanitario del CECMED de determinados medicamentos que se clasifican como **categoría C**, de acuerdo a su grado de novedad y son multiorigen, se debe presentar la siguiente información para demostrar intercambiabilidad terapéutica:

7.1. Estudios para demostrar equivalencia terapéutica, que pueden ser:

a) Estudios "In Vivo":

- Biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia).
- Estudios Farmacodinámicos Comparativos en humanos.
- Estudios Clínicos Comparativos.

b) Estudios "In Vitro":

- Perfiles de Disolución Comparativos.

7.2. Los resultados de estudios de equivalencia terapéutica "In Vivo" se requieren en los siguientes casos:

a) En formas farmacéuticas de liberación modificada (ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida).

b) En formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de acción sistémica, que no están en solución y se ajusten a una o varias de las siguientes características:

- Están indicadas en condiciones que requieren una respuesta terapéutica segura.
- Tienen una estrecha ventana terapéutica /margen de seguridad.
- Tienen una absorción variable o incompleta o ventana de absorción, farmacocinética no lineal, eliminación presistémica/ intenso efecto del metabolismo primer paso (>70 %).
- Sus propiedades físico-químicas son desfavorables: baja solubilidad, inestabilidad, modificaciones metaestables, pobre permeabilidad, etc.
- Combinaciones a dosis fijas.
- Existen evidencias documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionadas con IFA o IFAs de estructura química similar o formulaciones similares.

c) En formas farmacéuticas, no orales ni parenterales, diseñadas para actuar por absorción sistémica, tales como parches transdérmicos, supositorios, óvulos vaginales, etc.).

7.3. Los resultados de estudios de equivalencia terapéutica "In Vitro" se requieren en los siguientes casos:

a) Diferentes fortalezas de una formulación multiorigen de medicamentos de un mismo fabricante en el mismo lugar de fabricación en los que se cumplan las siguientes condiciones:

- La composición cualitativa es la misma.
 - La relación ingrediente activo /excipiente es esencialmente la misma.
 - La fortaleza mayor posee un adecuado estudio de equivalencia.
 - La disponibilidad sistémica farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica.
- b) Tanto el medicamento multiorigen como el de referencia se disuelven con rapidez, por lo que la equivalencia in vivo se puede inferir. (Más de 85% en 15 min.).
- c) Se requiere de la presentación de perfiles de disolución con no menos de 3 puntos de muestreo, realizado con el empleo de métodos que demuestren ser relevantes. Para cada tiempo de muestreo se reportarán los datos observados, los valores individuales, el rango y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).
- 7.4.** Los estudios "In Vivo" e "In Vitro" para demostrar equivalencia terapéutica en los IFAs y formas farmacéuticas que corresponda, en medicamentos nacionales, se deben ajustar a lo establecido en las Regulaciones de Intercambiabilidad terapéutica y de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, emitidas por el CECMED, vigentes y en los medicamentos de importación las guías equivalentes emitidas por la OMS o las Autoridades Reguladoras de los países de origen de dichos medicamentos.
- 7.5.** Los medicamentos multiorigen que no se ajustan a los descrito en los apartado 7.2 y 7.3, no requieren presentar información para demostrar intercambiabilidad terapéutica.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 8 M

INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.

8. 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:

8.1. Índice:

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

8.2. Información Administrativa y Legal:

8.2.1. Información Administrativa:

8.2.1.1. Del titular de registro:

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

8.2.1.2. Del solicitante de registro:

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

8.2.1.3. Del fabricante o fabricantes:

- a) Nombre, dirección completa, teléfono y fax de cada uno de los fabricantes que intervengan en el proceso de fabricación del producto terminado, 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.

8.2.1.4. Del medicamento:

- a) Nombre del medicamento (comercial o genérico).
- b) Nombre del (los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (Denominación Común Internacional o genérico), en caso de que el nombre sea una marca comercial.
- c) Fortaleza, concentración (%), o dosis de cada IFA por unidad posológica.

- d) Forma farmacéutica.
- e) Vía(s) de administración.
- f) Clasificación farmacológica según el Sistema Anatómico-Terapéutico y Químico (ATC).
- g) 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.
- h) Período de validez propuesto para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
- i) Condiciones de almacenamiento propuestas para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
- j) Condiciones para la manipulación y la transportación, cuando proceda.
- k) Información para elaborar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el **Anexo No. 3 M** (pág. 74). 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.

- l) Muestras por duplicado de todos los materiales de envase impresos, información y promoción que se encuentren en uso.

8.2.2. Documentación legal:

8.2.2.1. 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.

8.2.2.2. Del medicamento:

- a) 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 este 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.

Esta información es exclusivamente para los medicamentos de importación.

- 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 Intelectual, 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.

8.3. Información de calidad:

8.3.1. Para ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s):

8.3.1.1. 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.

8.3.1.2. 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.

8.3.2. Para producto terminado:

8.3.2.1. Descripción de la composición:

- a) Se reflejará la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento, por unidad posológica (de dosis), incluyendo el(los) IFA(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 4 M**, Información de calidad para producto terminado, apartado 4.3, incisos b, c, d y e.

8.3.2.2. 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.
- c) **Reproceso:** Se presentará una breve descripción y justificación de los reproceso, así como su validación, si procede.

8.3.2.3. 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.

8.3.2.4. 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.

8.3.2.5. 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 producto.
 - Identificación del lote.
 - Fecha y lugar de fabricación.
 - Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
 - Vencimiento, cuando proceda.
 - Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
 - Referencia bibliográfica.
- b) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

8.3.2.6. 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 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 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, en los casos que proceda, 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 las condiciones correspondientes a la Zona IV b.
- d) Si al medicamento se le ha aprobado el período de validez definitivo durante su inscripción o en la primera renovación del registro, basados en resultados de estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante realizados con lotes industriales, no resulta necesario presentar en los trámites de renovación subsiguientes las informaciones requeridas en los incisos a y b.

- 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).

8.4. 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.

8.5. Cuando el medicamento se acompaña en su presentación de un disolvente o diluyente se incluirá la información siguiente:

- a) Si se encuentra registrado, debe declararse:
- Nombre del Titular del Registro Sanitario.
 - Nombre del fabricante.
 - No. de Registro Sanitario.
 - Fecha de inscripción en el Registro Sanitario.
- b) Si forma parte de la documentación de registro del medicamento anteriormente aprobada, se requiere presentar de la información descrita en este módulo, la que corresponda.

8.6. 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 PNO: 07.001 "Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones", CECMED, Cuba, 2009.
- 5.2 Resolución Ministerial No. 321 "Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano", MINSAP, Cuba, 2009.
- 5.3 Resolución Ministerial No. 168 "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el Registro de Medicamentos de uso humano", MINSAP, Cuba, 2000.
- 5.4 ICH Harmonised Tripartite Guideline "Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use", ICH, USA, 2002.
- 5.5 Red PARF Documento Técnico No. 1 "Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la región de las Américas y guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario", Organización Panamericana de la Salud, USA, 2010.
- 5.6 WHO/DMP/RGS/98.5 "Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products – A Manual for a Drug Regulatory Authority". Organización Mundial de la Salud, Suiza, 1999.
- 5.7 EMEA/CHMP/2990/00 rev. 3 "Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure", EMA, Gran Bretaña, 2005.
- 5.8 Regulación 21-2008 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos", CECMED, Cuba, 2008.
- 5.9 Regulación No. 14-2009 "Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional", CECMED, Cuba, 2009.
- 5.10 Regulación No. 18-2007 "Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia", CECMED, Cuba, 2007.
- 5.11 Resolución No. 20-2001 "Requerimientos para la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen", CECMED, Cuba, 2001.
- 5.12 Regulación No. 33-2003 "Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos", CECMED, Cuba, 2003.
- 5.13 Regulación No. 49 – 2007 "Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos", CECMED, Cuba, 2007.
- 5.14 Regulación No. 23 – 2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos", CECMED, Cuba, 2000.
- 5.15 Regulación No. 24 – 2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos", CECMED, Cuba, 2000.
- 5.16 WHO Technical Report Series, No. 953 "Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products", OMS, Suiza, 2009.
- 5.17 ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3A "Impurities in new drug substances", ICH, USA, 2002.
- 5.18 ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3C "Impurities: guideline for residual solvents", ICH, USA, 1997.
- 5.19 ICH Harmonised Tripartite Guideline Q6A "Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances. ICH, USA, 1999.

6. ANEXOS

6.1. Como complemento de la información descrita en los apartados 3 y 4 se incluyen los siguientes anexos:

- a) **Anexo No. 1 M.** Requisitos formales de la documentación.
- b) **Anexo No. 2 M.** Información sobre el medicamento que debe brindarse al paciente en los textos de los materiales de envase impresos.
- c) **Anexo No. 3 M.** Información a presentar para elaborar el Resumen de las Características del Producto (RCP).
- d) **Anexo No. 4 M.** Estructura y contenido de la documentación no clínica.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Anexo No. 1 M

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

La documentación presentada para las solicitudes de Inscripción, Renovación, y Modificación en el Registro Sanitario de Medicamentos 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 acápite 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.
Por ejemplo: CITRAC 400, tabletas. Información Químico-farmacéutica. Volumen 1 de 2.
 - c) Identificación de cada Parte de la Información.

Cada parte de la información contenida en el expediente debe estar adecuadamente identificada (Módulo 1 M: Información Administrativa y Legal, Módulo 2 M ó Módulo 3 M: Información de

Calidad para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) y excipientes, Módulo 4 M Información de Calidad:

Para producto terminado, Módulo 5 M Información No clínica, Módulo 6 M Información Clínica, Módulo 7 M Intercambiabilidad Terapéutica o Módulo 8 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.

f) Anexos.

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

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Anexo No. 2 M

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 principio activo y diferente fortaleza y/o forma farmacéutica.
4. Debe incluir, como mínimo, la siguiente información:
 - a) Nombre del producto (si se trata de monofármaco con nombre comercial debe señalarse también el nombre genérico).
 - b) Forma farmacéutica.
 - c) Vía(s) de administración.
 - d) Número de unidades, peso o volumen del envase.
 - e) Nombre y contenido del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) y de los excipientes de riesgo, expresado en el Sistema Internacional de Unidades.
 - f) Identificación del titular o el fabricante.
 - g) Indicaciones (solo aparecerán las principales).
 - h) Contraindicaciones.
 - i) Advertencias y precauciones (las más importantes).
 - j) Reacciones adversas (las principales).
 - k) Interacciones medicamentosas (las fundamentales).
 - l) Posología.
 - m) Instrucciones para su uso, si procede.
 - n) Requisitos para el almacenamiento, si los hubiera.
 - o) Número de lote.
 - p) Fecha de vencimiento.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Anexo No. 3 M

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 del producto (comercial y genérico).
 - b) Forma farmacéutica.
 - c) Vía de administración (si procede).
 - d) Fortaleza.
 - e) Presentación.
 - f) Nombre del titular del Registro Sanitario, país.
 - g) Nombre del Fabricante y país.
 - h) Composición en términos de ingredientes farmacéuticos activos y de excipientes que puedan ocasionar efectos indeseables.
 - i) Plazo de validez.
 - j) Condiciones de almacenamiento.
 - k) Indicaciones terapéuticas.
 - l) Contraindicaciones.
 - m) Precauciones.
 - n) Advertencias especiales y precauciones de uso.
 - o) Efectos indeseables.
 - p) Posología y modo de administración.
 - q) Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.
 - r) Uso en embarazo y lactancia.
 - s) Efectos en la conducción de vehículos/ maquinaria
 - t) Sobredosis.
 - u) Propiedades farmacodinámicas.
 - v) Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación).
 - w) 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.

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Anexo No. 4 M

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA DOCUMENTACIÓN NO CLÍNICA.

La estructura y el contenido de la documentación del **Módulo 5 M** Información no clínica (pág. 35), se ajusta a lo establecido en la Guía de la ICH Documento Técnico Común (Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for human use), CTD por sus siglas en inglés, para el registro de medicamentos de uso humano y debe ser la siguiente:

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.

2. Resumen Integral Comentado:

2.1. Deberá incluirse una evaluación integral y crítica (no debe exceder 30 páginas) que permita conocer:

- a) La estrategia de evaluación no clínica y las razones para las modificaciones realizadas con respecto a las guías relevantes, en relación a los diseños experimentales.
- b) El cumplimiento de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- c) Los aspectos del desarrollo farmacéutico que están vinculados con la evaluación no clínica.
- d) La interpretación de los datos en función de la relevancia clínica en términos de actividad farmacológica, estudios cinéticos y de seguridad.
- e) La información acerca de la actividad farmacológica y toxicológica de las impurezas y productos de degradación presentes y su influencia en la justificación en los límites propuestos en la documentación de calidad.
- f) Las implicaciones de las diferencias en la quiralidad, forma química y perfil de impurezas, así como aspectos de la comparabilidad de los compuestos usados en la evaluación no clínica y el producto presentado para solicitud de trámite regulatorio.
- g) En el caso de utilizar un nuevo excipiente, debe incluirse en este resumen la valoración sobre la seguridad de este componente.
- h) Si se utilizaron publicaciones científicas en lugar de estudios realizados por el productor, en este resumen debe presentarse la justificación de tal decisión y la revisión de los criterios de calidad del artículo y las posibles desviaciones de las guías de diseño experimental aplicables.
- i) En el desarrollo de esta parte de la documentación debe establecerse referencia cruzada con los resúmenes tabulados y reportes de estudios, la que deben tener el siguiente formato tabla XX, Estudio/Reporte Número Z.

2.2. El orden de la información a presentar es la siguiente:

- a) Apreciación general de la estrategia de evaluación no clínica.
- b) Farmacología: Los estudios conducidos para establecer los efectos farmacodinámicos, el modo de acción y los efectos secundarios deben ser evaluados de forma conjunta.

- c) **Farmacocinética:** Los estudios farmacocinéticos, toxicocinéticos y metabólicos deben considerar la relevancia de los métodos aplicados, los modelos utilizados y los parámetros evaluados. Las comparaciones interespecies de los datos metabólicos y la exposición sistémica con respecto al humano deben ser discutidas enfocando las limitaciones y utilidad de los estudios no clínicos para la predicción de efectos adversos potenciales en los humanos.
- d) **Toxicología:** El tiempo de aparición, severidad y duración de los efectos tóxicos, su dosis-dependencia y la reversibilidad o no de los mismos, las diferencias entre especies y sexo deben ser evaluadas.

2.3. Las características más importantes deben ser discutidas, particularmente en relación con :

- a) Efectos farmacodinámicos y efectos tóxicos.
- b) Causas de muerte, Hallazgos patológicos.
- c) **Actividad genotóxica:** estructura química del compuesto, su modo de acción y su relación con compuestos genotóxicos conocidos.
- d) **Potencial carcinogénico:** en el contexto de la estructura química, su relación con carcinogénicos conocidos, su potencial genotóxico y los datos de exposición. El riesgo potencial para los humanos debe ser evaluado y si existen datos epidemiológicos disponibles, éstos deben ser tomados en consideración.
- e) **Resultados de la evaluación del área reproductiva** (fertilidad, desarrollo embrionario y toxicidad peri-postnatal, así como las consecuencias de su uso antes y durante la preñez, lactancia y desarrollo).
- f) **Criterios para la selección de estudios en animales juveniles,** resultados e implicaciones clínicas.
- g) Tolerancia local.
- h) Neurotoxicidad.
- i) Inmunotoxicidad.
- j) Antigenicidad, fototoxicidad.
- k) Dependencia.
- l) Otros estudios de toxicidad o estudios realizados para profundizar y aclarar problemas especiales.

2.4. La extrapolación de los datos desde animales a humanos deberá considerar:

- a) La especie animal utilizada.
- b) El número de animales.
- c) Las rutas de administración empleadas.
- d) Las dosis usadas.
- e) La duración del tratamiento.
- f) El factor de seguridad utilizado.
- g) La exposición sistémica a niveles de no observación de efectos tóxicos (NOAEL) y a dosis tóxicas, en relación con la exposición en humanos a la máxima dosis humana recomendada. Se sugiere presentar tablas o figuras que resuman esta información para contribuir a la comprensión.

- h) Los efectos farmacodinámicos y tóxicos observados en estudios no clínicos en relación a los efectos esperados u observados en humanos.

2.5. Apreciación integrada y conclusiones: Deben ser considerados las implicaciones de los hallazgos no clínicos para la seguridad humana durante el uso del producto, tomando en consideración los resultados farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos. Deberán definirse claramente las características del producto farmacéutico de acuerdo a la demostración de eficacia y seguridad en los estudios no clínicos y arribar a conclusiones lógicas, bien fundamentadas que respalden la seguridad del producto en el uso clínico propuesto.

2.6. Lista de referencias: Deberá hacerse un índice de los documentos, tablas y figuras utilizados en la confección de este resumen integrado.

3. Resúmenes escritos y tabulados:

3.1. Los resúmenes escritos deberán comentar cada estudio con referencias cruzadas con los reportes de estudios individuales.

3.2. Deberá incluirse información sobre los estudios "in vitro" e "in vivo" realizados. Los estudios "in vitro" deben preceder a los "in vivo" y cuando se hayan realizado varios estudios del mismo tipo, deberán organizarse por especies, luego por ruta y entonces por duración, comenzando por los más cortos.

3.3. Las especies deben ser ordenadas de la siguiente forma:

- a) Ratones.
- b) Ratas.
- c) Hámster.
- d) Otros roedores.
- e) Conejos.
- f) Perros.
- g) Primates no humanos.
- h) Otros mamíferos no roedores.
- i) No mamíferos.

3.4. Las rutas de administración deben ser ordenadas como se indica:

- a) La ruta propuesta para uso humano.
- b) Oral.
- c) Intravenosa.
- d) Intramuscular.
- e) Intraperitoneal.
- f) Subcutánea.
- g) Inhalatoria.
- h) Tópica.
- i) Otra.

3.5. La secuencia de resúmenes escritos y tabulados deberá respetar el siguiente orden e incluirá la información descrita a continuación:

3.5.1. Introducción: Deberá incluirse una breve información sobre la estructura farmacéutica y las propiedades farmacológicas, las indicaciones clínicas propuestas, dosis y duración de su uso.

3.5.2. Resumen Escrito de Farmacología: Deberá organizarse del siguiente modo e incluir la información correspondiente a los estudios realizados en cada caso, según aplique.

- e) Breve resumen: Los principales hallazgos de los estudios farmacológicos, donde se exponga una breve descripción del bloque farmacológico, puntualizando en algún aspecto notable o que merezca comentario en particular.
- f) Efectos Farmacodinámicos Principales.
- g) Mecanismo de acción.
- h) Efectos Farmacodinámicos Secundarios.
- i) Farmacología de Seguridad.
- j) Interacciones farmacodinámicas entre medicamentos.
- k) Discusión y conclusiones: Discusión de la evaluación farmacológica y los comentarios sobre aspectos relevantes.
- l) Tablas y Figuras (pueden estar incluidas dentro del texto).

3.5.3. Resumen Tabulado de Farmacología:

3.5.4. Resumen Escrito de Farmacocinética: La secuencia de los estudios farmacocinéticos deberá organizarse como se indica a continuación e incluirá, como mínimo, la información que se detalla:

- a) Breve resumen: Abordar los principales hallazgos de los resultados farmacocinéticos, las especies y líneas examinadas y la semejanza con la formulación propuesta para el uso humano.
- b) Métodos de análisis: Descripción de los métodos de análisis para muestras biológicas, límites de cuantificación de detección de los procedimientos analíticos. Información sobre la validación de los métodos y eventualmente estabilidad de las muestras biológicas.
- c) Absorción: Resumen de los resultados sobre absorción, parámetros cinéticos, bioequivalencia, biodisponibilidad.
- d) Distribución: Resumen sobre distribución en tejidos y células sanguíneas, unión a proteínas, transferencia de la barrera placentaria y hematoencefálica.
- e) Metabolismo: Estructura química y cuantificación de metabolitos en sangre, posibles vías metabólicas, efectos de primer paso, metabolismo "in vitro", inducción enzimática, etc.
- f) Excreción: Vías y magnitud de la excreción, excreción en leche materna.
- g) Interacciones farmacocinéticas de drogas: Resumen de los estudios "in vitro" e "in vivo" realizados.
- h) Otros estudios farmacocinéticos: Resumen de los estudios farmacocinéticos realizados en modelos experimentales (insuficiencia hepática, renal, etc.).
- i) Discusión y conclusiones: Discusión de los resultados de la evaluación farmacocinética y relevancia de los estudios no clínicos para el humano.
- j) Tablas y Figuras (pueden ser incluidas en el texto).

3.5.5. Resumen Tabulado de Farmacocinética.

3.5.6. Resumen Escrito de Toxicología: La información deberá organizarse como se indica a continuación e incluirá, como mínimo:

- a) Breve resumen: Los principales hallazgos de los estudios de toxicología; lista de estudios de toxicología realizados, considerando el orden que se propuso en las secciones precedentes. Debe hacerse referencia a la aplicación de los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- b) Toxicidad a dosis única.
- c) Toxicidad a dosis repetida.
- d) Genotoxicidad.
- e) Carcinogenicidad: Resumen de los estudios cinéticos que apoyan la selección de dosis y los criterios de selección de los tipos de estudios. El orden de presentación debe ser:
 - Estudios a largo plazo: en orden por especies, incluyendo los estudios de rango de dosis y otros estudios exploratorios, que por sus características no son incluidos en los estudios de administración reiterada.
 - Estudios a corto y mediano plazo.
 - Otros estudios.
- f) Toxicidad del área reproductiva y del desarrollo (deben incluirse los estudios de identificación de rangos de dosis y evaluaciones toxicocinéticas).
 - Fertilidad y desarrollo embrionario temprano.
 - Desarrollo embriofetal.
 - Desarrollo pre y postnatal incluyendo la función materna.
 - Estudios de dosificación y seguimiento de la camada si éstos fueron realizados.
 - Estudios en animales jóvenes, los cuales son requeridos para medicamentos que serán aplicados a niños y adolescentes.
- g) Tolerancia Local: Acorde a la vía de administración.
- h) Otros estudios de Toxicidad: Según el tipo de producto y las respuestas observadas en los estudios de toxicología general.
 - Inmunotoxicología (particular atención en las vacunas profilácticas y terapéuticas y las citoquinas).
 - Neurotoxicidad.
 - Ototoxicidad.
 - Efectos sobre el desarrollo osteo-mio-articular.
 - Otros.
- i) Discusión y Conclusiones: Discusión de los resultados de la evaluación y puntualizar en algún resultado relevante. La información debe estar integrada a través de estudios y especies y la exposición en los animales debe estar relacionada a la máxima exposición en humanos a la máxima dosis esperada, considerando los factores de seguridad asignados para la extra.

3.5.7. Resumen Tabulado de Toxicología.

3.6. Reportes de estudios no clínicos individuales:

3.6.1. Esta parte de la documentación debe estar precedida por una Tabla de Contenido, donde se aporte toda la lista de los reportes de estudios no clínicos que contiene el expediente no clínico.

3.6.2. Deben mantener el orden recomendado para los Resúmenes escritos.

3.6.3. Cada estudio debe contener:

- a) **Introducción:** que tiene el objetivo de introducir al revisor en el producto farmacéutico y el uso clínico propuesto. Obligatoriamente debe incluir una breve información sobre la sustancia de ensayo utilizada en los estudios y la información relacionada las indicaciones clínicas propuestas, dosis y duración de su uso clínico y objetivos del estudio.
- b) **Materiales y Métodos:** Descripción de los métodos y materiales usados, así como la descripción de los sistemas de ensayos y en el caso de los animales, la información sobre el mismo y la justificación de su selección. Dosis, esquemas de tratamiento y duración de la administración. Descripción y especificaciones de calidad de las sustancias de ensayo y referencia (placebo, medicamentos similares de referencia, sustancias individuales en la evaluación de medicamentos con mezcla de principios activos).
- c) **Resultados y Discusión:** Descripción de los resultados. Deben aparecer los datos individuales de cada animal, así como los estadígrafos y el procedimiento y resultados de los análisis estadísticos. Tablas, gráficos diagramas. Fotografías. La discusión debe ser concreta y limitada fundamentalmente a los resultados obtenidos.
- d) **Conclusiones:** Las conclusiones deben corresponder concretamente a los objetivos del estudio y a los resultados obtenidos.