



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

REGULACIÓN M 83-15

**REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE
PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO**

Fecha de aprobación: 2015.12.11

Fecha de entrada en vigor: 2016.06.11

Contenido	Pág.
1.GENERALIDADES	4
2.DEFINICIONES	4
3.INFORMACIÓN GENERAL	8
4.DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITAR LA INSCRIPCIÓN DE UN PRODUCTO BIOLÓGICO EN EL REGISTRO SANITARIO	15
MÓDULO 1 B. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL.....	26
I. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍAS A, B Y C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD	26
II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE SE CLASIFICAN COMO CATEGORÍA C: MULTIORIGEN.....	31
MÓDULO 2 B. RESÚMENES DE LA INFORMACIÓN DE CALIDAD, NO CLÍNICA Y CLÍNICA	32
MÓDULO 3 B. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA).....	53
I. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍAS A, B Y C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD	53
3.2.S. PARA INGREDIENTE(S) FARMACÉUTICO(S) ACTIVO(S)	53
3.2.P. PARA PRODUCTO TERMINADO	62
3.2.A. APÉNDICES	70
II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE SE CLASIFICAN COMO CATEGORÍA C Y SON MULTIORIGEN, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.....	72
MÓDULO 4 B. INFORMACIÓN NO CLÍNICA.....	73
I. PARA MEDICAMENTOS CATEGORÍA A, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.....	73
II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD	96
III. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.....	96
MÓDULO 5 B. INFORMACIÓN CLÍNICA	98
I. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA A, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.....	98
II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.....	99
III. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.....	99
5. DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO	101
MÓDULO 6 B. INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO	102
6. BIBLIOGRAFÍA.....	108
7. ANEXOS	109

ANEXO No. 1 B. REQUISITOS FORMALES DE LA DOCUMENTACIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	110
ANEXO No. 2 B. INFORMACION QUE DEBE BRINDARSE AL PACIENTE EN LOS TEXTOS DE IMPRESOS DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE IMPORTACIÓN.	112
ANEXO No. 3 B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO	114

1. GENERALIDADES.

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

El Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, en lo adelante Reglamento, señala la obligatoriedad de la inscripción de los medicamentos, incluidos los productos biológicos, 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 entre sus funciones y atribuciones las relacionadas con la reglamentación de los requisitos para el Registro Sanitario de los medicamentos, incluidos los productos biológicos.

El desarrollo científico-técnico y productivo alcanzado por la industria biofarmacéutica nacional, los avances en materia de control y la actividad reguladora y normativa lograda por el CECMED, así como las tendencias internacionales más actuales en este campo, hacen necesaria la revisión y actualización de los Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano vigentes.

El objetivo de la presente Regulación es actualizar los requisitos para el Registro Sanitario, en consonancia con lo señalado en el párrafo anterior y su alcance se limita a los productos biológicos de uso humano exclusivamente, excluyendo a los medicamentos de síntesis química, de origen natural y homeopáticos, entre otros, los cuales disponen de sus propios requisitos ajustados a las características y especificidades de ese tipo de productos. Está dirigida a fabricantes, comercializadoras, instituciones de investigación y desarrollo de productos biológicos nacionales y extranjeros y a especialistas y personal del CECMED.

Los Requisitos se componen de dos apartados correspondientes a informaciones generales y definiciones. La documentación que conforma el expediente para la inscripción en el Registro Sanitario se ajusta en cuanto a formato, numeración y siglas utilizadas, al Documento Técnico Común (CTD por sus siglas en inglés) de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonisation, ICH por sus siglas en inglés) y consta de cuatro módulos que describen la información administrativa y legal, de calidad, no clínica y clínica, un módulo de los resúmenes de la información de calidad, no clínica y clínica que deben presentarse para solicitar la inscripción, así como un módulo para las solicitudes de renovación y un total de tres anexos con informaciones sobre los requisitos formales de la documentación, textos de los materiales de envase impresos que deben brindarse al paciente y Resumen de las Características del Producto (RCP).

2. DEFINICIONES.

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

- 2.1. Banco de Células Maestro (BCM): Suspensión homogénea de células preparada a partir del clon seleccionado o sustrato celular, dispensada en partes alícuotas en recipientes individuales y almacenados bajo condiciones definidas.
- 2.2. Banco de Células de Trabajo (BCT): Suspensión homogénea de células derivada del

Banco de Células Maestro, dispensada en partes alícuotas en recipientes individuales y almacenados bajo condiciones definidas.

- 2.3. Biodisponibilidad (BD): Medida de la cantidad de ingrediente farmacéutico activo contenido en un medicamento que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la que ocurre el proceso.
- 2.4. Bioequivalencia (BE): 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 sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.
- 2.5. Célula hospedera: Célula genéticamente manipulada para obtener la cepa de producción.
- 2.6. Cepa de producción: Para productos recombinantes es la célula transformada con el gen de expresión a partir de la cual se construye el BCM. En el caso de productos o vacunas no recombinantes, es la célula seleccionada para preparar el BCM, obtenida de la línea celular progenitora; mientras que para productos derivados de hibridomas, es la línea celular del hibridoma resultante de la fusión de la línea celular progenitora del mieloma con otras células (células inmunes, células esplénicas).
- 2.7. 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.
- 2.8. Ensayo Clínico: Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.
- 2.9. Ensayos de estrés (en ingrediente farmacéutico activo): Estudios realizados para dilucidar la estabilidad intrínseca del ingrediente farmacéutico activo. Son parte de la estrategia de desarrollo y se llevan a cabo en condiciones más severas que las de los ensayos acelerados.
- 2.10. Ensayos de estrés (en producto terminado): Estudios realizados para evaluar el efecto de condiciones severas sobre el producto terminado. Incluyen estudios de fotoestabilidad y ensayos específicos para ciertos tipos de formas farmacéuticas, (ejs. aerosoles con válvulas dosificadoras, cremas, emulsiones y soluciones acuosas refrigeradas).
- 2.11. Excipiente: Sustancia o mezcla de sustancias que, en las cantidades 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.
- 2.12. Forma farmacéutica: Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.
- 2.13. Hemoderivados: Productos farmacéuticos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano, mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento y purificación de las diferentes fracciones proteicas que componen esta porción líquida de la sangre.

- 2.14. Impureza: Cualquier componente presente en el ingrediente farmacéutico activo o producto terminado, que no es el compuesto de interés, ni excipiente. Se clasifican en relacionadas con el proceso y relacionadas con el producto.

Relacionadas con el proceso: Aquellas que se derivan del proceso de producción específicamente del material de partida, del medio de siembra, del procesamiento primario y la purificación.

Relacionadas con el producto: Variantes moleculares del compuesto de interés cuyas propiedades difieren con respecto a actividad, eficacia y seguridad.

- 2.15. 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 Sanitario, dado por la necesidad de disponer de datos con el objetivo de evaluar su relación beneficio/riesgo.
- 2.16. Ingrediente Farmacéutico Activo: En forma abreviada IFA, 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. Sinónimos: principio activo, drug substance (en forma abreviada S por su sigla en inglés).
- 2.17. Línea celular progenitora: Células que serán manipuladas para generar la cepa de producción. En el caso de sistemas de expresión a partir de microorganismos, coincide con la célula hospedera. Para hibridomas, son las células a ser fusionadas.
- 2.18. 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.
- 2.19. 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.
- 2.20. Materia Prima: cualquier sustancia utilizada en la fabricación o extracción del principio activo, pero de la cual no deriva directamente el principio activo. Ejemplo, medios de cultivo, suero fetal bovino, etc.
- 2.21. Material de Partida: toda sustancia de origen biológico, tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, células o fluidos de origen humano o animal y los sustratos celulares recombinantes o no.
- 2.22. 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.
- 2.23. Medicamento de Liberación Modificada: Se refiere a cualquier cambio en la forma de liberación de un producto. Incluye además de la definición, los diferentes tipos de

liberación, ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida.

- 2.24. 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.
- 2.25. 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, aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, no se considera medicamento natural.
- 2.26. 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.
- 2.27. 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.
- 2.28. 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.
- 2.29. 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.
- 2.30. 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.
- 2.31. Período de validez provisional: Es aquel que se aprueba al otorgarse la Inscripción en el Registro Sanitario, a partir de los resultados obtenidos mediante estudios de estabilidad realizados con lotes pilotos.
- 2.32. Producto biológico: Producto utilizado para fines de prevención, tratamiento o diagnóstico in vivo 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 monoclonales y otros. 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.
- 2.33. Producto biológico conocido multiorigen: Producto biológico producido por múltiples fabricantes, cuyo IFA posee estructura, perfil de seguridad y eficacia comparables al IFA de otro producto biológico (producto biológico de referencia), registrado en Cuba

o en el extranjero. Se presenta con la misma forma farmacéutica, fortaleza o concentración e indicaciones del producto biológico de referencia.

- 2.34. Producto a granel: Producto que ha completado todas las etapas de producción, excluyendo el envase final.
- 2.35. Producto intermedio: Material parcialmente procesado que debe transitar por pasos posteriores del proceso de producción, para convertirse en el producto final de la etapa.
- 2.36. Producto terminado: Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en su envase final y el etiquetado.
- 2.37. 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.
- 2.38. 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.
- 2.39. 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.
- 2.40. Titular del Registro Sanitario: Persona natural o jurídica a nombre de quien se otorga el Registro Sanitario de un producto biológico de uso humano.
- 2.41. 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.
- 2.42. Vector: Fragmento de ADN que puede dirigir su propia replicación dentro de una célula huésped y al que pueden agregarse otras moléculas de ADN para acrecentarlo. Puede integrarse al genoma de la célula huésped y mantenerse en esta forma durante el crecimiento y multiplicación.

3. INFORMACIÓN GENERAL.

- 3.1. Los requisitos para la inscripción de los productos biológicos en el Registro Sanitario del CECMED, establecidos en la presente Regulación, serán aplicables tanto a los de fabricación nacional como a los de importación, tales como:
 - a) Vacunas y sueros inmunes.
 - b) Productos obtenidos a partir de sangre o componentes sanguíneos de origen humano (hemoderivados).

- c) Productos obtenidos por la vía del ADN recombinante.
- d) Anticuerpos monoclonales.
- e) Otros productos biológicos.
- f) Medios de diagnóstico para su uso "in vivo".
- g) Productos alergénicos.

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

- 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 se clasifiquen como medicamentos de síntesis química.
- d) Soluciones o emulsiones utilizadas como disolventes, diluentes o adyuvantes de productos para uso parenteral.
- e) Radiofármacos.
- f) Medicamentos de origen natural producidos como especialidades farmacéuticas a escala industrial.
- g) Medicamentos homeopáticos producidos a escala industrial.
- h) Plantas medicinales, productos apícolas, otros productos naturales y homeopáticos elaborados localmente para cubrir necesidades regionales.
- i) Medicamentos producidos en centros de fabricación local para cubrir necesidades regionales.
- j) Medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales.
- k) Sangre total, plasma o células sanguíneas de origen humano.
- l) Reactivos clínicos y medios de diagnóstico para uso "in vitro".
- m) Materia prima farmacéutica.
- n) Desinfectantes técnicos de uso hospitalario.
- o) Preparaciones farmacéuticas para ensayos clínicos.
- p) Dispositivos médicos tales como vendas enyesadas, materiales quirúrgicos, para prótesis y otros.
- q) Preparados alimenticios y cualquier otro que por sus indicaciones no sea clasificado como medicamento.
- r) Complementos dietéticos.
- s) Productos cosméticos.
- t) Medicamentos de uso veterinario.
- u) Medicamentos y productos biológicos especiales destinados a pacientes en particular, de acuerdo a lo establecido en las disposiciones vigentes del Ministerio de Salud Pública.
- v) Medicamentos y productos biológicos recibidos a través de donaciones.

- w) Medicamentos y productos biológicos de fabricación nacional, destinados exclusivamente a la exportación.
- 3.3. En el caso de los productos biológicos incluidos en el alcance de este documento deberán consultarse además, las regulaciones específicas vigentes, cuando proceda.
- 3.4. Los medicamentos, incluidos los productos biológicos, no presentan el mismo grado de novedad y para los efectos del Registro Sanitario 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, de acuerdo a lo que se establece en el "Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano", vigente.
- 3.4.1. El grado de novedad de los medicamentos, incluidos los productos biológicos, así como las categorías correspondientes, se establece sobre la base de:
- Evidencias sobre el nivel de calidad, seguridad y eficacia demostrada.
 - Tiempo de uso y vigencia terapéutica del producto.
- 3.4.2. De acuerdo con su grado de novedad, se clasifican en dos clases:
- Clase I. Producto biológico 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. Se agrupan en dos categorías:
Categoría A: Producto biológico cuyo IFA es una nueva entidad molecular.
Categoría B: Producto biológico con IFA de uso conocido, que se presenta con una nueva:
 - Forma farmacéutica y vía de administración.
 - Fortaleza o concentración que no se ajusta al rango posológico aprobado.
 - Asociación de IFAs.
 - Clase II. Producto biológico conocido: Es aquel en que se requiere demostrar, su calidad, así como elementos de seguridad y eficacia y cuyo tiempo de uso establecido en el mercado es mayor de cinco años y se agrupan en una categoría:
Categoría C: Productos biológicos de fuentes múltiples (multiorigen), 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 productos biológicos 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).
 - Si un producto biológico 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.
- 3.5. En el Registro Sanitario del CECMED podrán ser presentadas solicitudes de Inscripción, Renovación o Modificación de cualquiera de los productos amparados en lo descrito en acápite 3.1. de la presente Regulación.

- 3.6. La solicitud de inscripción de los productos biológicos en el Registro Sanitario se realizará sobre la base de los siguientes conceptos:
- 3.6.1. Para cada forma farmacéutica.
- 3.6.2. Para cada dosis o fortaleza: Tomando en cuenta cómo se declara la posología se procede como sigue:
- 3.6.2.1. Para dosis unitaria:
- a) Un registro *para cada* dosis, que puede tener:
- Igual concentración de IFA y diferentes volúmenes.
 - Diferentes concentraciones de IFA e igual volumen.
 - Igual o diferente formulación.
 - Una o varias presentaciones.
- 3.6.2.2. Para dosis por kg de peso corporal o superficie corporal:
- a) Un registro *para cada* concentración, que puede tener:
- Diferentes concentraciones de IFA e igual volumen.
 - Diferentes concentraciones de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual o diferente contenido o concentración de excipientes.
 - Una presentación.
- b) Un registro *con varias* presentaciones, que tiene:
- Igual concentración de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual formulación.
- 3.6.2.3. Para dosis unitaria y por kg de peso corporal o superficie corporal (ambas).
- a) Un registro *para cada* concentración, que puede tener:
- Diferentes concentraciones de IFA e igual volumen.
 - Diferentes concentraciones de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual o diferente contenido o concentración de excipientes.
 - Una presentación.
- b) Un registro *con varias* presentaciones, que tiene:
- Igual concentración de IFA y diferentes volúmenes.
 - Igual formulación.
- 3.6.2.4. Si un producto biológico no se ajusta para determinar su posología a lo establecido en los acápite 3.6.2.1, 3.6.2.2 y 3.6.2.3, deberá analizarse caso a caso con el CECMED antes de presentar la solicitud de inscripción, para definir si debe solicitar uno o varios Registros Sanitarios.
- 3.7. Para la solicitud de inscripción de un producto biológico en el Registro Sanitario deberá presentarse lo siguiente:
- a) Formulario para la solicitud de inscripción en el Registro Sanitario, identificado con las siglas IRB, 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 B.

- Contenga la información administrativa y legal, resúmenes, de calidad, no clínica y clínica, que se especifica en los módulos correspondientes, para las distintas categorías de los productos biológicos de acuerdo a su grado de novedad y que se relacionan en la tabla que se muestra a continuación.

Información requerida para el Registro de Productos Biológicos según novedad.

Tipo de información a presentar	Producto biológico		
	Clase I. Nuevo		Clase II. Conocido
	Categorías		
	A	B	C
Información Administrativa y Legal	Módulo 1 B	Módulo 1 B	Módulo 1 B
Resúmenes de la información de Calidad, No clínica y Clínica	Módulo 2 B	Módulo 2 B La correspondiente a esta categoría	<ul style="list-style-type: none"> • Módulo 2 B • Las correspondientes a productos multiorigen o no
Información de Calidad Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) Excipientes Producto terminado	Módulo 3 B	Módulo 3 B	<ul style="list-style-type: none"> • Módulo 3 B • Adicionalmente para productos biológicos multiorigen: Estudios de comparación de calidad, establecidos en los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos"
Información No clínica	Módulo 4 B	Módulo 4 B La correspondiente a esta categoría	<p>Para productos biológicos que no son multiorigen: Módulo 2 B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para productos biológicos multiorigen: La descrita en el apartado Información No Clínica de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos"
Información clínica	Módulo 5 B	<p>Módulo 5 B</p> <ul style="list-style-type: none"> • La correspondiente a esta categoría • La información de clínica descrita en el Módulo 2 B <p>Informes Periódicos de Seguridad para productos de importación.</p>	<p>Para productos biológicos que no son multiorigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La información clínica descrita en el Módulo 2 B y en el punto 5.2 Informes Finales de los Estudios Clínicos del Módulo 5 B <p>Para productos biológicos multiorigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La descrita en el apartado Información Clínica de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos" • Informes Periódicos de Seguridad para productos de importación

c) Un ejemplar del Expediente de Registro en formato electrónico, con igual contenido y organización que el documento impreso.

3.7.1. Cuando el producto biológico se acompaña en su presentación de un disolvente o diluyente se incluirá la información siguiente:

3.7.1.1. 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.
- 3.7.1.2. Si no se encuentra registrado previamente por el solicitante u otro titular, se requiere presentar la información que corresponda de los módulos de calidad, seguridad y eficacia de los Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, vigentes.
- 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 RRB, 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 B.
 - Contenga la información que se especifica en el Módulo 6 B, para las solicitudes de renovación del Registro Sanitario.
 - c) Un ejemplar del Expediente de Registro en formato electrónico, con igual contenido y organización que el documento impreso.
- 3.9. El titular del registro está en la obligación de solicitar la aprobación o informar durante el período de vigencia del registro del producto biológico, 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 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 del 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 en el transcurso del primer trimestre del año próximo al que se realizó la modificación o según corresponda de acuerdo a lo establecido en las Regulaciones vigentes.
- 3.9.1.3. Otras Modificaciones del Registro Sanitario: Son todas las modificaciones que están fuera de lo descrito en la presente Regulación y que serán dilucidadas caso a caso mediante consulta con el CECMED.
- 3.9.2. Para la solicitud de modificación del Registro Sanitario deberá presentarse:
- a) Formulario para la solicitud de modificación del Registro Sanitario vigente, identificado con las siglas MRB, 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 B.
 - Contenga la información que corresponda de acuerdo al tipo de modificación solicitada, teniendo en cuenta lo establecido en las normativas sobre modificaciones al Registro Sanitario de productos biológicos de uso humano vigentes emitidas por el CECMED.
 - c) Propuestas de textos para impresos para productos biológicos de fabricación nacional, si el rotulado o la información del producto se modifica.

Estas propuestas se elaborarán de acuerdo a lo establecido en la Regulación sobre textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de fabricación nacional vigente, emitida por el CECMED.
 - d) Muestras o fotocopias en colores por duplicado de los materiales de envase impresos propuestos para la circulación en Cuba para productos biológicos de importación, si el rotulado o la información del producto se modifica.
 - e) Los textos para materiales de envase impresos de los productos biológicos de importación deben contener, al menos, la información descrita en el Anexo No. 2 B.
 - f) Información para elaborar el RCP, de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 3B, en caso de que la información del aprobado y vigente se modifique.
 - g) Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.
 - h) Un ejemplar del Expediente de Registro en formato electrónico, con igual contenido y organización que el documento impreso.
- 3.9.3. No deben presentarse solicitudes de modificación del Registro Sanitario del producto biológico dentro del período de 150 días naturales antes del término de vigencia del mismo.
- 3.10. Las tarifas para las diferentes solicitudes de trámites de inscripción, renovación y modificación del Registro Sanitario para productos biológicos 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 producto biológico, tiene la potestad de solicitar otras informaciones relacionadas con su calidad, seguridad y eficacia, que considere relevante.
- 3.12. Como constancia de la aprobación del trámite de solicitud de Inscripción de un producto biológico en el Registro Sanitario o de su Renovación o modificación, se entregará un Certificado que contendrá la información establecida por el CECMED.
- 3.13. Como constancia de la aprobación del trámite de solicitud de modificación del Registro Sanitario que no modifique la información incluida en el Certificado de registro sanitario, se entregará una carta de modificación que contendrá la información establecida por el CECMED.
- 3.14. La vigencia de la inscripción de productos biológicos en el Registro Sanitario en la República de Cuba es de hasta cinco (5) años al igual que para la Renovación.

- 3.15. La Modificación no altera la vigencia del registro 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:
Calle 5ta A, No. 6020 entre 60 y 62, Reparto Miramar, Municipio Playa, La Habana. CUBA. C.P. 11300. Teléfonos: (53) 7216 4100, 7216 4103, 7216 4148. Web: www.cecmecmed.cu
- 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.

4. DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITAR LA INSCRIPCIÓN DE UN PRODUCTO BIOLÓGICO EN EL REGISTRO SANITARIO.

El contenido de la información a presentar para solicitar la inscripción de un producto biológico en el Registro Sanitario está descrito en los siguientes módulos:

MÓDULO 1 B. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL.

- I. Para productos biológicos categorías A, B y C, de acuerdo a su grado de novedad.
- 1.1. Índice.
 - 1.2. Información administrativa.
 - 1.2.1. Del titular de registro.
 - 1.2.2. Del solicitante de registro.
 - 1.2.3. Del fabricante o fabricantes.
 - 1.2.3.1 Para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s).
 - 1.2.3.2 Para producto terminado.
 - 1.2.4. Del producto biológico.
 - 1.3. Documentación legal.
 - 1.3.1. Del Titular, fabricante(s), solicitante y la persona de contacto.
 - 1.3.1.1. Del Titular.
 - 1.3.1.2. Del(los) fabricante(s).
 - 1.3.1.3. Del solicitante.
 - 1.3.1.4. De la persona de contacto.
 - 1.3.2. Del producto biológico.
 - 1.3.2.1. Para productos de importación.
 - 1.3.2.2. Para productos nacionales.
- II. Para productos biológicos categoría C y son multiorigen, de acuerdo a su grado de novedad.
- 1.4. Información administrativa adicional acorde a lo establecido en los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos", vigente emitido por el CECMED.

MÓDULO 2 B. RESÚMENES DE LA INFORMACIÓN DE CALIDAD, NO CLÍNICA Y CLÍNICA: para productos biológicos categorías A, B y C de acuerdo a su grado de novedad.

- 2.1. Índice.
- 2.2. Resumen Global de Calidad.
 - 2.2.S. Ingrediente Farmacéutico Activo.
 - 2.2.S.1. Nombre genérico, nombre químico, fabricante (s), estructura, masa molecular relativa y resumen de propiedades generales (físico-químicas y otras relevantes, incluyendo la actividad biológica).
 - 2.2.S.2. Fabricante(s), breve descripción del proceso de producción haciendo referencia a los materiales biológicos de partida, pasos críticos, reprocesos y controles.
Además, breve descripción de la validación o evaluación del proceso.
 - 2.2.S.3. Breve resumen de los estudios realizados para la caracterización del ingrediente farmacéutico activo.
 - 2.2.S.4. Resumen de la justificación de las especificaciones, técnicas analíticas y estudios de validación.
 - 2.2.S.5. Información sobre el material de referencia.
 - 2.2.S.6. Breve descripción de la información sobre el sistema envase-cierre.
 - 2.2.S.7. Resumen de los estudios de estabilidad realizados, discusión de los resultados, conclusiones, período de reensayo y condiciones de almacenamiento propuestas.
 - 2.2.P. Producto Terminado.
 - 2.2.P.1 Composición.
 - 2.2.P.2 Discusión de la información y datos presentados sobre el desarrollo farmacéutico.
 - 2.2.P.3 Fabricante (s), breve descripción del proceso de fabricación y los controles, diagrama de flujo y breve descripción de la validación o evaluación del proceso.
 - 2.2.P.4 Breve descripción de la calidad de los excipientes.
 - 2.2.P.5 Resumen de la justificación de las especificaciones, técnicas analíticas y estudios de validación.
 - 2.2.P.6 Información sobre el material de referencia utilizado.
 - 2.2.P.7 Breve descripción de la información sobre el sistema envase - cierre.
 - 2.2.P.8 Información resumida de los estudios de estabilidad realizados.
 - 2.2.A Resumen de la información presentada en los apéndices relacionada con:
 - 2.2.A.1. Locales y equipamiento.
 - 2.2.A.2. Evaluación de la seguridad con relación a agentes adventicios.
 - 2.2.A.3. Expediente maestro del material de partida para productos hemoderivados (si aplica).
- 2.3. Visión general Módulo No Clínico.
 - 2.3.1. Generalidades.
 - 2.3.2. Contenido.
 - 2.3.3. Discusión de las características más importantes.
 - 2.3.4. La extrapolación de los datos desde animales a humanos.

- 2.3.5. En la apreciación integrada y conclusiones se considerarán las implicaciones de los hallazgos no clínicos para la seguridad humana durante el uso del producto, tomando en cuenta los resultados farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos. Se definirán claramente las características del producto farmacéutico, de acuerdo a la demostración de eficacia y seguridad en los estudios no clínicos. Se arribará a conclusiones lógicas, fundamentadas en resultados que respalden la seguridad del producto en el uso clínico propuesto.
- 2.3.6. Lista de referencias.
- 2.4. Visión general Módulo Clínico.
 - 2.4.1. Desarrollo del Producto:
 - 2.4.2. Resumen de los aspectos biofarmacéuticos.
 - 2.4.3. Resumen de eficacia.
 - 2.4.4. Resumen de seguridad.
 - 2.4.5. Evaluación Riesgo Beneficio.
 - 2.4.6. Bibliografía.
- 2.5. Resumen descriptivo y tabulado del Módulo No Clínico.
 - 2.5.1. Introducción.
 - 2.5.2. La secuencia de resúmenes descriptivos y tabulados respetará el orden siguiente e incluirá la información descrita a continuación:
 - 2.5.2.1. Resumen Escrito de Farmacología.
 - 2.5.2.2. Resumen Tabulado de Farmacología.
 - 2.5.2.3. Resumen Escrito de Farmacocinética.
 - 2.5.2.4. Resumen Tabulado de Farmacocinética.
 - 2.5.2.5. Resumen Escrito de Toxicología.
 - 2.5.2.6. Resumen Tabulado de Toxicología.
- 2.6. Resumen del Módulo Clínico.
 - 2.6.1. Se describirán de manera objetiva los aspectos relacionados con la información clínica obtenida durante el programa de desarrollo clínico del producto.
 - 2.6.2. Se incluirá información sobre:
 - a) Estudios Biofarmacéuticos.
 - b) Estudios de Farmacología Clínica.
 - c) Eficacia Clínica.
 - d) Seguridad Clínica.
 - e) Bibliografía.
 - f) Sinopsis de los estudios.No se incluirán detalles de cada estudio individual.
 - 2.6.3. Para los estudios Biofarmacéuticos.

- 2.6.3.1. Generalidades.
- 2.6.3.2. Resumen de Resultados de Estudios Individuales.
- 2.6.4. Para los estudios de Farmacología Clínica.
 - 2.6.4.1. Generalidades.
 - 2.6.4.2. Resumen de Resultados de estudios individuales.
 - 2.6.4.3. Comparación y análisis de resultados de los estudios.
 - 2.6.4.4. Estudios Especiales.

Se incluirá información sobre estudios que aporten datos relevantes de productos biológicos específicos, ya sean vacunas, nuevos biológicos o productos biológicos conocidos, para los cuales se brinda información detallada en las normativas correspondientes vigentes.
- 2.6.5. Para los estudios de Eficacia Clínica.
 - 2.6.5.1. Generalidades.
 - 2.6.5.2. Resumen de Resultados de Estudios Individuales.
 - 2.6.5.3. Comparación y análisis de resultados de los estudios.
 - 2.6.5.4. Poblaciones en estudio.
 - 2.6.5.5. Comparación de resultados de eficacia de todos los estudios.
 - 2.6.5.6. Comparación de resultados en subpoblaciones.
 - 2.6.5.7. Análisis de información clínica relevante para la recomendación de la dosis.
 - 2.6.5.8. Persistencia de eficacia y efectos de tolerancia.
- 2.6.6. Resumen de Seguridad Clínica.
 - 2.6.6.1. Resumen de los datos relevantes de seguridad en la población evaluada integrando los resultados de los informes clínicos finales y de otros reportes, incluyendo:
 - 2.6.6.2. Resumen y clasificación de los eventos adversos más comunes y los cambios encontrados en los exámenes de laboratorio.
 - 2.6.6.3. Resumen de los eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos identificados por frecuencia en el tiempo, particularmente para medicamentos que pueden tener uso crónico.
 - 2.6.6.4. Descripción del perfil de seguridad del medicamento, de manera clara y objetiva, sobre la base del análisis de los datos clínicos.

MÓDULO 3 B. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA).

- I. Para productos biológicos categorías A, B y C, de acuerdo a su grado de novedad.
 - 3.1. Índice.
 - 3.2. Contenido.
 - 3.2.S. Para ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s).

- 3.2.S.1. Información general.
- 3.2.S.2. Proceso de Fabricación.
 - 3.2.S.2.1. Fabricante.
 - 3.2.S.2.2. Descripción del Proceso de Fabricación y Controles del Proceso.
 - 3.2.S.2.3. Control de Materiales.
 - 3.2.S.2.4. Control de Pasos Críticos y Productos intermedios.
 - 3.2.S.2.5. Validación y/o Evaluación del Proceso de Fabricación.
 - 3.2.S.2.6. Desarrollo del Proceso de Fabricación.
- 3.2.S.3. Caracterización.
 - 3.2.S.3.1. Determinación y confirmación de la estructura.
 - 3.2.S.3.2. Determinación de impurezas.
 - 3.2.S.3.3. Se tomará en cuenta además lo establecido en las guías de ICH.
 - 3.2.S.3.4. Información sobre el grado de derivatización o conjugación.
 - 3.2.S.3.5. Información de la caracterización del inmunógeno Ab2, así como de la reactividad con el anticuerpo de origen (Ab1), para vacunas antiidiotipo.
 - 3.2.S.3.6. Información sobre productos formados por una mezcla compleja de ingredientes farmacéuticos activos (ej.: extractos de placenta).
- 3.2.S.4. Control del Ingrediente Farmacéutico Activo.

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

 - 3.2.S.4.1. Especificaciones de calidad.
 - 3.2.S.4.2. Técnicas Analíticas.
 - 3.2.S.4.3. Validación de las técnicas analíticas.
 - 3.2.S.4.4. Análisis de lotes.
 - 3.2.S.4.5. Justificación de las especificaciones.
- 3.2.S.5. Material(es) de Referencia.
- 3.2.S.6. Sistema de envase-cierre.
- 3.2.S.7. Estabilidad.
 - 3.2.S.7.1. Resumen y conclusiones.
 - 3.2.S.7.2. Protocolo y Compromiso para estudios posteriores a la aprobación.
 - 3.2.S.7.3. Presentación de resultados.
- 3.2.P. Para producto terminado.
 - 3.2.P.1. Descripción de la composición del producto.
 - 3.2.P.2. Desarrollo Farmacéutico.

Para los productos biológicos de categorías A, B (en los casos que corresponda) y C se aportará la siguiente información sobre el desarrollo de la formulación.

- 3.2.P.2.1. Componentes del Producto terminado.
- 3.2.P.2.1.1. Ingrediente Farmacéutico Activo.
- 3.2.P.2.1.2. Excipientes.
- 3.2.P.2.2. Producto terminado.
- 3.2.P.2.2.1. Desarrollo de la formulación.
- 3.2.P.2.2.2. Justificación de cualquier exceso que se declare dentro de la formulación.
- 3.2.P.2.2.3. Propiedades físico-químicas y biológicas.
- 3.2.P.2.3. Desarrollo del proceso de fabricación.
- 3.2.P.2.4. Selección del Sistema envase/cierre.
- 3.2.P.2.5. Atributos microbiológicos.
- 3.2.P.2.6. Compatibilidad.
- 3.2.P.3. Proceso de fabricación.
- 3.2.P.3.1. Fabricantes.
- 3.2.P.3.2. Fórmula y tamaño del lote de producción.
- 3.2.P.3.3. Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso.
- 3.2.P.3.4. Control de Pasos Críticos y Productos intermedios.
- 3.2.P.3.5. Validación y/o Evaluación del Proceso.
- 3.2.P.4. Control de excipientes.
- 3.2.P.4.1. Especificaciones de calidad.
- 3.2.P.4.2. Técnicas de análisis.
- 3.2.P.4.3. Validación de las técnicas de análisis.
- 3.2.P.4.4. Justificación de las especificaciones.
- 3.2.P.4.5. Excipientes de origen humano o animal.
- 3.2.P.4.6. Nuevos excipientes.
- 3.2.P.5. Control del Producto Terminado.
- 3.2.P.5.1. Especificaciones de calidad.
- 3.2.P.5.2. Técnicas de análisis.
- 3.2.P.5.3. Validación de las técnicas de análisis.
- 3.2.P.5.4. Análisis de lotes.
- 3.2.P.5.5. Caracterización de las impurezas.
- 3.2.P.5.6. Justificación de las especificaciones.
- 3.2.P.6. Material(es) de referencia.
- 3.2.P.7. Sistema envase - cierre.
- 3.2.P.8. Estudios de estabilidad del producto terminado.

- 3.2.P.8.1. Resumen y conclusiones.
- 3.2.P.8.2. Protocolo y Compromiso para estudios posteriores a la aprobación.
- 3.2.P.8.3. Presentación de resultados.
- 2.2.A. Apéndices.
 - 3.2.2.1. Descripción de locales y equipamiento.
 - 3.2.2.2. Evaluación de la seguridad de agentes adventicios.
 - 3.2.2.3. Expediente maestro del material de partida para productos hemoderivados.
- II. Para productos biológicos categoría C que *son multiorigen*, de acuerdo a su grado de novedad.
- 2.3. Información de calidad adicional acorde a lo descrito en el apartado 5 Estudios de comparación de calidad de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos", vigente, emitido por el CECMED.

MÓDULO 4 B. INFORMACIÓN NO CLÍNICA.

- I. Para medicamentos categoría A, de acuerdo a su grado de novedad.
 - 4.1. Índice.
 - 4.2. Información General.
 - 4.3. Aspectos Generales.
 - 4.3.1. Instalación de Ensayo.
 - 4.3.2. Sustancias de Ensayo.
 - 4.3.3. Diseños Experimentales.
 - 4.3.4. Consideraciones en relación a los estudios de carcinogenicidad para productos biológicos.
 - 4.3.5. Consideraciones en relación al desempeño reproductivo y la toxicología del desarrollo.
 - 4.4. Contenido.
 - 4.5. Reportes de estudios No Clínicos individuales.
 - 4.6. Requisitos específicos por tipos de productos.
 - 4.6.1. Productos biotecnológicos.
 - 4.6.1.1. Documentación Farmacológica
 - 4.6.1.1.1. Efecto Farmacológico Principal.
 - 4.6.1.1.2. Efectos farmacológicos secundarios.
 - 4.6.1.1.3. Farmacología de Seguridad.
 - 4.6.1.2. Documentación de Estudios Cinéticos.
 - 4.6.1.3. Documentación Toxicológica.
 - 4.6.2. Anticuerpos monoclonales.
 - 4.6.2.1. Documentación Farmacológica.
 - 4.6.2.1.1. Efecto farmacológico principal.

- 4.6.2.1.2. Efecto farmacológico secundario y farmacología de seguridad.
- 4.6.2.2. Documentación de Estudios Cinéticos.
- 4.6.2.3. Documentación Toxicológica.
- 4.6.2.4. Evaluación no clínica de inmunoconjugados.
- 4.6.3. Vacunas.
 - 4.6.3.1. Efecto Farmacológico.
 - 4.6.3.1.1. Efecto Farmacológico Principal.
 - 4.6.3.1.2. Efectos farmacodinámicos secundarios.
 - 4.6.3.1.3. Farmacología de seguridad.
 - 4.6.3.2. Estudios Cinéticos.
 - 4.6.3.3. Documentación Toxicológica.
- 4.6.4. Productos para Terapia Génica. Consideraciones Generales relativas a este tipo de productos.
 - 4.6.4.1. Información sobre el producto evaluado.
 - 4.6.4.2. Documentación Farmacológica
 - 4.6.4.2.1. Efecto Farmacológico principal.
 - 4.6.4.2.2. Efectos farmacológicos secundarios.
 - 4.6.4.2.3. Farmacología de Seguridad.
 - 4.6.4.3. Documentación de Estudios Cinéticos.
 - 4.6.4.4. Documentación Toxicológica.
- 4.6.5. Nuevos excipientes.
 - 4.6.5.1. Farmacología de seguridad.
 - 4.6.5.2. Evaluación toxicológica.
 - 4.6.5.3. Excipientes con propuesta de uso clínico máximo de 14 días.
 - 4.6.5.4. Excipientes con un uso clínico propuesto de una duración entre 14 días y 90 días consecutivos.
 - 4.6.5.5. Excipientes con un uso clínico previsto de más de 90 días
 - 4.6.5.6. Excipientes propuestos para uso tópico o pulmonar.
 - 4.6.5.7. Excipientes propuestos para uso inyectable.
- 4.6.6. Nuevos adyuvantes.
 - 4.6.6.1. Efecto Farmacológico Principal: efectos sobre la respuesta inmune.
 - 4.6.6.2. Estudios cinéticos.
 - 4.6.6.3. Estudios toxicológicos.
 - 4.6.6.4. Estudios de toxicidad de la reproducción.
 - 4.6.6.5. Genotoxicidad.
 - 4.6.6.6. Carcinogenicidad.
 - 4.6.6.7. Tolerancia local.

- 4.6.6.8. Evaluación del potencial de inducir hipersensibilidad y anafilaxia.
- 4.6.6.9. Resultados de publicaciones.
- 4.7. Requerimientos para la evaluación de efectos tóxicos particulares.
- 4.7.1. Evaluación del potencial inmunotóxico.
- II. Para productos biológicos categoría B, de acuerdo a su grado de novedad.
- 4.8. Para los productos biológicos que se clasifican como categoría B de acuerdo a su grado de novedad, se presentará:
 - 4.8.1. La información con los resúmenes de No clínica descrita en el Módulo 2 B.
 - 4.8.2. La información No clínica del Módulo 4 B que corresponda, de acuerdo al caso que se trate dentro de la categoría B.
- III. Para productos biológicos categoría C, de acuerdo a su grado de novedad.
- 4.9. Para productos biológicos que se clasifican como categoría 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 lo siguiente:
 - 4.9.1. La información no clínica del Módulo 2 B íntegra.
- 4.10. Para productos biológicos que se clasifican como categoría C y son multiorigen, se debe presentar la siguiente información no clínica:
 - 4.10.1. La descrita en el apartado Información No Clínica de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos", vigentes emitido por el CECMED, según sea el caso.
 - 4.10.2. La magnitud y complejidad de esta información, dependerá del conocimiento existente sobre el Producto Biológico de Referencia (PBR), de la clasificación farmacológica, de la indicación terapéutica solicitada, así como de las diferencias detectadas durante la caracterización comparativa de los estudios analíticos con el PBR.

MÓDULO 5 B. INFORMACIÓN CLÍNICA

- I. Para productos biológicos categoría A, de acuerdo a su grado de novedad.
- 5.1. Índice.
- 5.2. Informes Finales de los Estudios Clínicos.
 - 5.2.1. Organización detallada de los Informes Finales de los estudios clínicos.
 - 5.2.2. Se presentará la siguiente información.
 - 5.2.2.1. Tabla de Contenido.
 - 5.2.2.2. Listado tabular de todos los ensayos clínicos.
 - 5.2.2.3. Informes finales de los ensayos clínicos.
 - a) Informes de estudios biofarmacéuticos.
 - b) Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas.
 - c) Informes de estudios de Farmacocinética Humana (FC).
 - d) Informes de estudios de Farmacodinamia en Humanos (FD).

- e) Informes de estudios de Eficacia y Seguridad:
 - f) Informe de experiencia postcomercialización.
 - g) Listado de Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y pacientes individuales.
- II. Para productos biológicos categoría B, de acuerdo a su grado de novedad.
- 5.3. Para los productos biológicos que se clasifican como categoría B de acuerdo a su grado de novedad, debe presentarse:
- 5.3.1. La información con los resúmenes de clínica descrita en el Módulo 2 B.
 - 5.3.2. La información clínica que corresponda del Módulo 5 B, de acuerdo al caso que se trate dentro de los de categoría B.
 - 5.3.3. Se presentará además para los productos de importación la siguiente información de vigilancia post-comercialización:
 - a) Los Informes Periódicos de Seguridad disponibles,
 - b) Cualquier dato de vigilancia post-comercialización, que avale la seguridad y la eficacia del medicamento.
- III. Para productos biológicos categoría C, de acuerdo a su grado de novedad.
- 5.4. Para productos biológicos que se clasifican como categoría 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 lo siguiente:
- 5.4.1. La información clínica descrita en el Módulo 2 B y en el punto 5.2 Informes Finales de los Estudios Clínicos (5.2.1. y 5.2.2.) de este Módulo 5 B.
 - 5.4.2. La información de vigilancia post-comercialización siguiente:
 - a) Los Informes Periódicos de Seguridad disponibles,
 - b) Cualquier dato de vigilancia post-comercialización, que avale la seguridad y la eficacia del medicamento.
- 5.5. Para productos biológicos que se clasifican como categoría C y son multiorigen, se presentará la siguiente información clínica:
- 5.5.1. La descrita en el apartado de Información Clínica de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos" vigente, emitido por el CECMED, según sea el caso.
 - 5.5.2. La magnitud y complejidad de esta información, dependerá del conocimiento existente sobre el Producto Biológico de Referencia (PBR), de la clasificación farmacológica, de la indicación terapéutica solicitada, así como de las diferencias detectadas durante la caracterización comparativa de los estudios analíticos con el PBR.
 - 5.5.3. La siguiente información de vigilancia post-comercialización, para los productos de importación:
 - 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. Se aceptarán solicitudes de inscripción en el Registro Sanitario de vacunas de importación, cuya documentación se ajuste en cuanto a formatos y contenido a los "*Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario*", Red PARF Documento Técnico No. 1, de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica de la Organización Panamericana de la Salud 2010.

No obstante el CECMED, durante el proceso de evaluación de la solicitud de inscripción, podrá solicitar información complementaria relacionada con su calidad, seguridad y eficacia, si considera que la entregada resulta insuficiente.
7. La información detallada, a presentar para solicitar la inscripción de un producto biológico en el Registro Sanitario, se describe a continuación en cada uno de los módulos siguientes:

MÓDULO 1 B. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA Y LEGAL.

1. Para las solicitudes de trámites de inscripción de productos biológicos en el Registro Sanitario del CECMED, debe presentarse la siguiente información administrativa y legal:

I. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍAS A, B Y C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

1.1. Índice.

Se incluirá el índice general correspondiente a toda la documentación presentada y el índice específico a la incluida en este módulo.

1.2. Información administrativa.

1.2.1. Del titular de registro:

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

1.2.2. Del solicitante de registro:

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):

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:

- 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:

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

- 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.

1.2.4. Del producto biológico:

1.2.4.1. Nombre del producto biológico (comercial o genérico).

1.2.4.2. Nombre del (los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (DCI o nombre genérico), en caso de que el nombre sea una marca comercial.

1.2.4.3. Fortaleza, concentración (%), o dosis de cada IFA por unidad posológica.

1.2.4.4. Forma farmacéutica.

1.2.4.5. Vía(s) de administración.

- 1.2.4.6. Clasificación farmacológica según el Sistema Anatómico-Terapéutico y Químico (ATC).
- 1.2.4.7. Presentación (es) que incluya(n) el contenido o cantidad del producto biológico 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.
- 1.2.4.8. En caso de incluir medidas dosificadoras o dispositivos de medición exacta deben indicarse.
- 1.2.4.9. Categoría a la que pertenece según el grado de novedad.
- 1.2.4.10. Propuesta de requisitos para el consumo o nivel de dispensación del producto biológico.
- 1.2.4.11. 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.
- 1.2.4.12. Descripción e interpretación del sistema de loteo (clave del lote) para el producto terminado.
- 1.2.4.13. Fecha de vencimiento: debe declararse el mes y año y no puede presentarse en clave para garantizar su adecuada interpretación.
- 1.2.4.14. Período de validez propuesto para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
- 1.2.4.15. Condiciones de almacenamiento propuesta para el producto como tal y reconstituido (cuando proceda).
- 1.2.4.16. Condiciones para la manipulación y la transportación, cuando proceda.
- 1.2.4.17. Información sobre licencia o patente, de existir, tanto para los ingredientes farmacéuticos activos como para el producto terminado.
- 1.2.4.18. Para los productos de importación, información relativa al registro del producto biológico en otros países y sus respectivas fechas de inscripción.
- 1.2.4.19. Para los productos biológicos de fabricación nacional, propuestas de textos para impresos de los materiales de envases 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 sobre textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de fabricación nacional vigente, emitida por el CECMED.

1.2.4.20. Para los productos biológicos de importación, muestras o fotocopias en colores por duplicado de los materiales de envase impresos propuestos para la circulación del producto en Cuba:

- 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 productos biológicos de importación contendrán al menos, la información descrita en el Anexo No. 2 B.

1.2.4.21. Información para elaborar el Resumen de las Características del Producto, en forma abreviada RCP, de acuerdo a lo establecido en el Anexo No. 3 B.

Esta información se presentará en formato electrónico y utilizando un procesador de texto que pueda ser modificado.

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

Para los productos biológicos de importación se pueden aceptar las dos muestras en los idiomas disponibles (ej. inglés, francés, portugués) en el momento de presentar la solicitud de inscripción, con el compromiso de entregar muestras en español de los envases que van a circular en Cuba, una vez que dispongan de las mismas.

1.2.4.23. Muestra(s) del(os) material(es) de referencia utilizado en los análisis del producto en cantidad suficiente para realizar las comprobaciones de las especificaciones de calidad.

1.2.4.24. Certificado(s) de análisis de la(s) muestra(s) del(os) material(es) de referencia que acredite(n) su calidad física, química, biológica y/o microbiológica, según sea el caso.

1.2.4.25. 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 técnicas de análisis utilizadas.

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

1.2.4.27. Para los productos biológicos 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.

1.2.5. Protocolo Resumido de Producción y Control de Lote, para productos objeto de liberación por el CECMED (vacunas, productos hemoderivados y cualquier otro que se le establezca este requisito).

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 acápite 1.3.1 se presentará 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 Sanitario del producto biológico ante el CECMED.
- b) En caso de que el Titular del Registro Sanitario 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 Sanitario no coincida con el fabricante:
 - Si el fabricante es el propietario del(los) producto(s) biológico(s): Poder o comunicación escrita por el fabricante mediante el cual lo autoriza a ser el Titular en Cuba de su(s) producto(s).
 - Si el Titular es el propietario del(los) producto(s) biológico(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 Sanitario no coincida con el solicitante:
 - Poder o comunicación escrita por el Titular de Registro Sanitario de los productos biológicos, 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 producto biológico ante el CECMED.
- b) En caso de que varios fabricantes intervengan en la fabricación del producto biológico:
 - Copias de los contratos de fabricación o documentos legales mediante los cuales esta relación queda establecida legalmente.

1.3.1.3. Del solicitante.

- a) En caso de que no coincida con el Titular de Registro Sanitario de los productos biológicos.

- Documentación o comunicación escrita que acredite la razón social del solicitante de los trámites de registro del producto biológico ante el CECMED.

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

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

1.3.1.4. De la persona de contacto.

- Poder o comunicación escrita del Titular de Registro Sanitario de los productos biológicos o del solicitante, mediante el cual autoriza a la persona de contacto a actuar en su nombre.

1.3.2. Del producto biológico:

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 producto biológico.

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 dos (2) años.

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

- b) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del producto terminado 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.

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

- c) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del Ingrediente Farmacéutico Activo, donde se especifique que el (los) mismo(s) está(n) sometido(s) a inspecciones periódicas por la autoridad competente, emitido por la autoridad competente del país de origen y oficializado (legalizado) en la embajada de Cuba.

- d) 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 Industrial, en forma abreviada OCPI o la Oficina Mundial de la Propiedad Intelectual, en forma abreviada OMPI, para los países signatarios del Convenio de Madrid.

1.3.2.2. Para productos nacionales:

Certificado del Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres 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.

II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE SE CLASIFICAN COMO CATEGORÍA C: MULTIORIGEN.

- 1.4. Para productos biológicos que se clasifican como categoría C y son *multiorigen*, adicionalmente a la información solicitada en este Módulo 1 B debe presentarse la información administrativa establecida en los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos", vigente emitido por el CECMED.

MÓDULO 2 B. RESÚMENES DE LA INFORMACIÓN DE CALIDAD, NO CLÍNICA Y CLÍNICA.

2. Para las solicitudes de trámites de inscripción de productos biológicos categorías A, B y C, de acuerdo a su grado de novedad, en el Registro Sanitario del CECMED, debe presentarse los resúmenes con información de calidad, no clínica y clínica siguiente:

2.1. Índice.

Se presentará el índice correspondiente a toda la documentación incluida en este módulo.

2.2. Resumen Global de Calidad.

En este acápite se incluirá información resumida relacionada con la presentada en el Módulo 3 B Información de Calidad (Químico, Farmacéutica y Biológica).

En la introducción se presentará información sobre nombre de marca del producto, titular, la denominación común internacional o nombre genérico, forma farmacéutica, fortaleza, vía administración e indicaciones propuestas.

2.2.S. Ingrediente Farmacéutico Activo.

Se presentará información sobre:

2.2.S.1. Denominación Común Internacional o nombre genérico, nombre químico, fabricante (s), estructura química (si está definida), secuencia de aminoácidos presentada en forma de esquema, masa molecular relativa y resumen de propiedades generales (físico-químicas y otras relevantes, incluyendo la actividad biológica).

2.2.S.2. Fabricante(s), breve descripción del proceso producción haciendo referencia a los materiales biológicos de partida, pasos críticos, reprocesos y controles. Se incluirá el diagrama de flujo presentado en acápite Descripción del Proceso de Fabricación. Se describirán la fuente y los materiales de partida y materias primas de origen biológico, así como se analizará la selección de los pasos críticos del proceso, controles de proceso y criterios de aceptación, enfatizando en los productos intermedios críticos.

Además, breve descripción de la validación o evaluación del proceso, resumen de los cambios mayores introducidos durante el desarrollo con las conclusiones de la evaluación de la consistencia de proceso, haciendo referencia cruzada a los estudios no-clínicos y clínicos donde se emplearon lotes producidos con estos cambios.

2.2.S.3. Breve resumen de los estudios realizados para la caracterización del ingrediente farmacéutico activo, que incluya información sobre las impurezas, sus límites de aceptación, así como los resultados de su determinación en lotes utilizados en estudios no-clínicos y clínicos y en lotes producidos a escala comercial.

2.2.S.4. Resumen de la justificación de las especificaciones, técnicas analíticas y estudios de validación. Presentar tabla con especificaciones y resultados tabulados de lotes, de acuerdo a la información incluida en el acápite 3.2.S.4.1 y 3.2.S.4.4.

2.2.S.5. La información sobre el material de referencia utilizado, debe presentarse en forma de tabla.

2.2.S.6. Breve descripción de la información sobre el sistema envase-cierre.

- 2.2.S.7. Resumen de los estudios de estabilidad realizados, discusión de los resultados, conclusiones, período de reensayo y condiciones de almacenamiento propuestas. Se presentará el protocolo de estabilidad para estudios post-registro. Se incluirá información tabulada con los resultados y gráficos (si corresponde), de acuerdo a la información incluida en el acápite 3.2.S.7.
- 2.2.P. Producto Terminado.
 - 2.2.P.1 Composición.
 - 2.2.P.2 Discusión de la información y datos presentados en acápite 3.2.P.1. Se incluirá tabla con la composición detallada de las formulaciones utilizadas en los ensayos clínicos.
 - 2.2.P.3 Fabricante (s), breve descripción del proceso de fabricación y los controles, diagrama de flujo y breve descripción de la validación o evaluación del proceso.
 - 2.2.P.4 Breve descripción de la calidad de los excipientes según lo presentado en el acápite 3.2.P.4.
 - 2.2.P.5 Resumen de la justificación de las especificaciones, técnicas analíticas y estudios de validación. Presentar tabla con especificaciones y resultados tabulados de lotes de acuerdo a la información incluida en el acápite 3.2.P.5.1 y 3.2.P.5.4.
 - 2.2.P.6 La información sobre el material de referencia utilizado puede presentarse en forma de tabla.
 - 2.2.P.7 Breve descripción de la información sobre el sistema envase-cierre.
 - 2.2.P.8 Resumen de los estudios de estabilidad realizados, discusión de los resultados, conclusiones, período de validez y condiciones de almacenamiento propuestas, protocolo de estabilidad para estudios post-registro. Se incluirá información tabulada con los resultados y gráficos (si corresponde), de acuerdo a la información incluida en el acápite 3.2.P.8.3.
- 2.2.A Resumen de la información presentada en los apéndices relacionada con:
 - 2.2.A.1. Locales y equipamiento.
 - 2.2.A.2. Evaluación de la seguridad con relación a agentes adventicios.
 - 2.2.A.3. Expediente maestro del material de partida (plasma) para productos hemoderivados (si aplica).
- 2.3. Visión general del Módulo No Clínico.
 - 2.3.1. Generalidades.

Resumen Técnico. Se incluirá una evaluación integral y crítica (entre 30 y 50 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 de los límites propuestos en la documentación de calidad.
- f) Las implicaciones de las diferencias en la estructura de la molécula y el perfil de impurezas del producto biológico, así como los resultados de los estudios de comparabilidad de los compuestos usados en la evaluación no clínica y el producto presentado para solicitud de trámite regulatorio, si durante la etapa de investigación-desarrollo fueron introducidas modificaciones en el producto o la formulación.
- 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, debe presentarse la justificación de tal decisión y la revisión de los criterios de calidad del artículo, así como 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 No._____, Estudio/Reporte No._____.

2.3.2. Contenido.

El orden de la información a presentar es el 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: En los estudios farmacocinéticos, toxicocinéticos y metabólicos se tendrán en cuenta 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 serán discutidas enfocando las limitaciones y utilidad de los estudios no clínicos para la predicción de efectos adversos potenciales en los humanos.
- d) Toxicología: Se evaluará el tiempo de aparición, severidad y duración de los efectos tóxicos, su dosis-dependencia y la reversibilidad o no de los mismos, así como serán evaluadas las diferencias entre especies y sexo.

2.3.3. Discusión de las características más importantes, particularmente en relación con:

- a) Efectos farmacodinámicos y efectos tóxicos.
- b) Causas de muerte. Hallazgos patológicos.
- c) Potencial carcinogénico: Valoración del riesgo de potencial carcinogénico.

- d) Resultados de la evaluación del área reproductiva (fertilidad, desarrollo embriofetal y toxicidad peri-postnatal, así como las consecuencias de su uso antes y durante la preñez, lactancia y desarrollo).
- e) Criterios para la selección de estudios en animales juveniles, resultados e implicaciones clínicas.
- f) Tolerancia local.
- g) Neurotoxicidad.
- h) Inmunotoxicidad.
- i) Antigenicidad.
- j) Fototoxicidad.
- k) Dependencia.
- l) Otros estudios de toxicidad o estudios realizados para profundizar y aclarar situaciones especiales.

2.3.4. La extrapolación de los datos desde animales a humanos considerará:

- 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 identificación de la mínima dosis biológicamente activa, en particular en los productos que promuevan una cascada de eventos que amplifiquen la respuesta biológica.
- h) 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 presentarán preferiblemente tablas o figuras que resuman esta información para contribuir a la comprensión.
- i) Los efectos farmacodinámicos y tóxicos observados en estudios no clínicos en relación a los efectos esperados u observados en humanos.

2.3.5. En la apreciación integrada y conclusiones se considerarán las implicaciones de los hallazgos no clínicos para la seguridad humana durante el uso del producto, tomando en cuenta los resultados farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos. Se definirán claramente las características del producto farmacéutico, de acuerdo a la demostración de eficacia y seguridad en los estudios no clínicos. Se arribará a conclusiones lógicas, fundamentadas en resultados que respalden la seguridad del producto en el uso clínico propuesto.

2.3.6. Lista de referencias: se presentará un índice de los documentos, tablas y figuras utilizados en la confección de este resumen integrado.

2.4. Visión general del Módulo Clínico.

Se incluirá un resumen con el análisis crítico de los datos e información clínica que se presenta del producto, así como una discusión e interpretación de los hallazgos clínicos en los estudios realizados. Deben incluirse las fortalezas y debilidades del programa de desarrollo del producto, resultados de estudios, análisis beneficio/riesgo y el soporte de la información terapéutica (literatura interior o prospecto y RCP).

2.4.1. 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 apoya la investigación clínica en la indicación estudiada.
- d) Breve descripción del programa de desarrollo clínico del producto incluyendo los estudios en curso y planificados, así como su justificación para incluirlos en la solicitud. Programa y resultados de estudios clínicos en el extranjero, si procede. Información sobre la concordancia o no con los estándares actuales de la investigación, conforme al diseño, la conducción y el análisis de los estudios realizados. Referenciar literatura pertinente. Identificación y discusión de cómo se implementaron las guías y normas reguladoras de la actividad (emitidas por el CECMED y regulaciones de la Agencia Federal de Medicamentos de Estados Unidos, FDA por sus siglas en inglés, Agencia Europea de Medicamentos, EMA por sus siglas en inglés, OMS e ICH, como mínimo).

2.4.2. Resumen de los aspectos biofarmacéuticos.

- a) Presentación de un análisis crítico de cualquier evento importante relacionado con la 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). Se tendrá en consideración lo establecido en la Regulación de Productos Biológicos Conocidos, Resumen de la farmacología clínica.
- b) 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", cuando proceda. Se enfatizará en los resultados inusuales obtenidos y ante la presencia de problemas conocidos o potenciales. Siempre que no estén presentes estos resultados se declarará al respecto.
- c) 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, cuando proceda.
- d) 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.

- e) Interpretación de los resultados e implicaciones de los estudios de inmunogenicidad, microbiológicos y otros estudios de FD para productos biológicos, incluyendo vacunas profilácticas y terapéuticas.

2.4.3. 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. Se analizarán los estudios de eficacia considerados relevantes y se fundamentarán los que aun siendo controlados y con diseño aparentemente adecuado, no tengan esta condición. Se declararán los estudios que terminan abruptamente y se darán 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 la 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 y las que se evalúan a largo plazo. Se justificará el uso de variables subrogadas y se discutirá la validación de cualquier escala utilizada.
 - Evidencias que apoyen el uso de un ensayo de no inferioridad para la demostración de eficacia (ensayos de sensibilidad adecuada y justificación de la elección del margen de inferioridad adecuado).
 - 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). Se tendrá en consideración los resultados cuando se aplican nuevos métodos estadísticos (adaptativos, análisis intermedios u otros).
 - 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 y esquema terapéutico 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. Se tendrán en consideración los estudios en vacunas profilácticas, cuando proceda.
 - Es necesario presentar para el caso de productos de tratamiento a largo plazo, resultados de eficacia mantenida durante su uso por largos períodos y el establecimiento de una dosis para estos casos.
 - Presentar 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.

2.4.4. Resumen de seguridad.

Análisis crítico de los datos de seguridad, declarando los resultados que apoyen y justifiquen la información terapéutica propuesta. Se incluirá:

- Características de las reacciones adversas, según su clasificación farmacológica y propuesta de monitoreo.
- Propuestas especiales para el monitoreo de eventos adversos particulares (ej.: oftálmicos, prolongación de QT en el electrocardiograma).
- Datos relevantes de toxicología animal e información de calidad del producto que afecten o puedan afectar la seguridad en el uso clínico.
- 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.
- 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.
- Resumen de los eventos adversos serios, discutiendo número, frecuencia, muertes y otros eventos adversos significativos. Se establecerá relación de causalidad. Se incluirá información sobre los hallazgos de laboratorio relacionados o con posibilidad de reflejar eventos adversos serios.
- Similitud y diferencias de resultados entre estudios y sus efectos en la interpretación de los datos de seguridad.
- Diferencias en los datos de eventos adversos en subgrupos de población (datos demográficos, peso, enfermedades y tratamientos concomitantes).
- Relación de eventos adversos relacionados con la dosis, régimen de dosis y duración de tratamiento.
- Seguridad a largo plazo, relacionado con manejo de riesgos y la información de seguridad que se resume de los Informes Periódicos de Seguridad.
- Métodos para prevención y tratamiento de los eventos adversos.
- Deben justificarse las reacciones adversas debido a sobredosis, dependencia, abuso, efecto rebote o la falta de estos datos.
- Experiencia de comercialización del producto en las diferentes áreas o regiones del mundo, nuevos aspectos identificados, algunas medidas que se hayan tomado en relación con problemas de seguridad de un producto en el mercado. Ej.: Suspensión por RAM severas.

- Fundamentación de la aplicabilidad de los datos generados en una región para otra nueva, cuando proceda.

2.4.5. Evaluación Riesgo Beneficio.

a) Cuando el producto pertenezca a una clase farmacológica conocida y no haya aspectos especiales a dilucidar, esta sección podrá ser breve. Se considerarán los siguientes aspectos para garantizar la discusión detallada de la relación riesgo beneficio.

- Cuando el medicamento es para el 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 seria bien documentada.
- El uso seguro y efectivo del producto requiere potencialmente para su manejo, la propuesta o selección de personal médico de una experticia especial y entrenamiento del paciente.

b) Se presentará la siguiente información:

- Integración de todas las conclusiones alcanzadas en los acápite previos que tratan acerca de las características biofarmacéuticas, la farmacología clínica, la eficacia y seguridad del producto; así como, se realizará una evaluación general de los riesgos y beneficios de su uso en la práctica clínica. Se analizarán las implicaciones de las posibles desviaciones de las pautas reguladoras y cualquier limitación importante de los datos disponibles obtenidos.
- Los aspectos críticos de la propuesta de información terapéutica (prospecto y RCP), considerando 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 se analizará el alcance esperado del producto en el arsenal terapéutico para la indicación propuesta. Se discutirá la posible aparición de riesgos diferentes para aquellos que recibirán el medicamento (ej.: riesgos de emergencia de cepas bacterianas resistentes al medicamento).

c) El análisis de riesgo beneficio como mínimo explicará:

- 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.
- Esquema terapéutico.
- 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 (medicamento - alimentos, medicamento - medicamento) y recomendaciones para el uso del producto.
- Efectos potenciales de los productos para afectar la habilidad de manejar u operar maquinarias.

2.4.6. Bibliografía.

Se presentará la lista de referencias bibliográficas clasificadas en concordancia con los resultados de estudios publicados y marco regulador de respaldo. Valorar su inclusión en las generalidades de los Requisitos.

2.5. Resumen escrito y tabulado del Módulo 2 No Clínico.

2.5.1. Introducción.

2.5.1.1. Los resúmenes escritos comentarán cada estudio, haciendo referencias cruzadas con los reportes de estudios individuales.

2.5.1.2. Se incluirá información sobre los estudios “in vitro” e “in vivo” realizados. Los estudios “in vitro” precederán a los “in vivo” y cuando se hayan realizado varios estudios del mismo tipo, se organizarán por especies, luego por ruta y por duración, comenzando por los más cortos.

2.5.1.3. Las especies se ordenarán de la siguiente forma:

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

2.5.1.4. Las vías de administración se ordenarán como se indica:

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

2.5.2. La secuencia de resúmenes escritos y tabulados respetará el siguiente orden e incluirá la información descrita a continuación:

2.5.2.1. Resumen Escrito de Farmacología.

- a) Breve resumen: Presentación de una breve descripción del bloque farmacológico puntualizando en los principales hallazgos de los estudios farmacodinámicos y en los aspectos notables o que merezcan comentario en particular.
- b) Efectos Farmacodinámicos Principales.
- c) Mecanismo de acción.
- d) Efectos Farmacodinámicos Secundarios.
- e) Farmacología de Seguridad.
- f) Interacciones farmacodinámicas entre medicamentos.
- g) Discusión y conclusiones: Discusión de la evaluación farmacológica y los comentarios sobre aspectos relevantes.
- h) Tablas y Figuras (pueden estar incluidas dentro del texto).

2.5.2.2. Resumen Tabulado de Farmacología.

2.5.2.3. Resumen Escrito de Farmacocinética.

- a) Breve resumen: Abordará los principales hallazgos de los resultados farmacocinéticos, las especies y líneas examinadas y la semejanza con la formulación propuesta para el uso humano.
- b) Técnicas de análisis: Descripción de las técnicas de análisis para muestras biológicas, límites de cuantificación y/o detección en los procedimientos analíticos. Información sobre la validación de las técnicas 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 medicamentos: 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).

2.5.2.4. Resumen tabulado de farmacocinética.

2.5.2.5. Resumen escrito de toxicología.

- 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, si procede.
- e) Carcinogenicidad: Resumen de los estudios cinéticos que apoyan la selección de dosis y los criterios de selección de los tipos de estudios, si procede.

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 (se incluirán 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 estos 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 puntualizando en aquellos que sean relevante.

2.5.2.6. Resumen Tabulado de Toxicología.

2.6. Resumen del Módulo Clínico.

- 2.6.1. Se describirán de manera objetiva los aspectos relacionados con la información clínica obtenida durante el programa de desarrollo clínico del producto, incluyendo los informes finales de los estudios realizados, la información obtenida de meta análisis u otros análisis de estudios cruzados y datos de post-comercialización para

productos que han sido comercializados en otras regiones. La comparación y análisis de resultados de estudios cruzados se focalizarán sobre observaciones objetivas.

2.6.2. Se incluirá información sobre:

- a) Estudios biofarmacéuticos.
- b) Estudios de farmacología clínica.
- c) Eficacia clínica.
- d) Seguridad clínica.
- e) Bibliografía.
- f) Sinopsis de los estudios.

No se incluirán detalles de cada estudio individual.

2.6.3. Sobre estudios biofarmacéuticos.

2.6.3.1. Generalidades.

Se incluirá una revisión con todas las formulaciones analizadas 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. Se incluirá o hará referencia a una revisión de las técnicas analíticas utilizadas, enfatizando en las características de la validación del ensayo (linealidad, sensibilidad, especificidad, etc.) y control de la calidad (precisión, exactitud). Para el caso de los productos biológicos conocidos, se tendrán en consideración los aspectos establecidos en los requisitos para este tipo de productos.

2.6.3.2. Resumen de resultados de estudios individuales.

- a) Se presentará, en forma de tabla, la relación de estudios biofarmacéuticos realizados que describan los estudios de BD, 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 ($C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$, $T_{m\acute{a}x}$, $AUC_{0-\infty}$) y localización del informe final del estudio.
- b) Breve descripción de la información relevante de los estudios de BD de productos biológicos conocidos que incluya las características críticas del diseño y los resultados.
- c) Comparación y análisis de los resultados de los estudios.
- d) Resumen objetivo con particular atención a las diferencias entre los resultados de los estudios, resumiendo los hallazgos de las tablas y textos mencionados anteriormente. Se considerarán:
 - Evidencias de los efectos de la formulación y los cambios de producción sobre la BD y conclusiones respecto a la comparabilidad (si procede).
 - Origen y magnitud de la variabilidad inter e intra sujetos observada para cada formulación en un estudio de BD comparativa.

2.6.4. Sobre los estudios de Farmacología Clínica.

2.6.4.1. Generalidades.

- a) Se presentará 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).
- b) Se incluirá 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:
 - Información sobre los estudios de permeabilidad (absorción intestinal, paso de barrera hematoencefálica).
 - Unión a proteínas.
 - Metabolismo hepático.
 - Interacciones medicamento - medicamento.
 - 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).
- c) Se hará énfasis 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).
- d) Para el caso de las vacunas, dentro de los estudios farmacológicos se presentarán resultados de las propiedades cinéticas sólo para las vacunas orales y los nuevos adyuvantes o excipientes. Con respecto a los estudios de FD, se incluirán los datos de respuesta inmune que fundamentan la selección de la dosis, esquema de tratamiento y formulación del producto final, es preciso incluir las características de la respuesta inmune, atendiendo a la interferencia inmunológica en las vacunas combinadas, la interferencia inmunológica entre nuevas vacunas y otras vacunas y la evaluación dosis/respuesta. Se discutirán los diseños que evalúan los valores numéricos de los títulos y la cualidad de los mismos, considerando la afinidad, funcionalidad, epítope de reconocimiento y otros parámetros importantes en la determinación de la calidad de una respuesta de anticuerpos.

2.6.4.2. Resultados de Estudios Individuales.

- a) Relación tabulada de todos los estudios FC y FD, incluyendo los diferentes tipos de estudios (ej.: dosis respuesta, FC/FD, efectos en biomateriales humanos, FC en poblaciones especiales, interacciones).
- b) Información sobre las características y resultados de los estudios. Ejemplo: identificación y país, producto, lote, objetivo, diseño, sujetos (tipo de población que se estudia, edad promedio y rango, sexo), tratamiento (sustrato y producto interactuante, esquema de tratamiento), parámetros FC evaluados ($C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $AUC_{0-\infty}$, aclaración), intervalos de confianza de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC y localización del informe final del estudio.
- c) 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. Se incluirán resultados de estudios similares y la discusión de analogías y diferencias entre ellos, si procede.

- d) Estudios de dosis - respuesta o concentración - respuesta que se evalúan mediante variables FD, si procede.

2.6.4.3. Comparación y análisis de resultados de los estudios.

- a) 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. Cuando sea el caso se considerará:
 - Metabolismo del medicamento, estudios de la interacción medicamento a medicamento 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.

2.6.4.4. Estudios Especiales.

Se incluirá información sobre estudios que aporten datos relevantes de productos específicos, como es el caso de los biológicos, ya sean vacunas, nuevos biológicos o productos biológicos conocidos, para los cuales se brinda información detallada en las normativas correspondientes vigentes.

2.6.5. Sobre los estudios de Eficacia Clínica.

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

2.6.5.1. Generalidades.

- a) Se describirán 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.
- b) Se discutirán puntos críticos del diseño (cegamiento, 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.

2.6.5.2. Resumen de Resultados de Estudios Individuales.

- a) Relación tabulada de todos los estudios que brinden información sobre la eficacia del producto.

- b) Breve descripción de los estudios más importantes, que incluirá las características principales del diseño y los resultados críticos. Se describirán los resultados de estudios similares y cualquier diferencia importante entre estos estudios.
- c) Para el caso de estudios que hayan contribuido significativamente al análisis de seguridad del producto, en su descripción se incluirá información acerca del tiempo de exposición de los sujetos al producto (testado o control) y de cómo se recogieron los datos de seguridad.
- d) Para el caso de vacunas se incluirán resultados de los estudios de inmunogenicidad relacionados con la vía de administración, dosis, características de la población en estudio (riesgo, enfermedad) y en el caso de poblaciones especiales (niños, gestantes, ancianos) cuando proceda. Además, se incluirá información sobre estudios puentes y su repercusión en la eficacia del producto y sobre estudios de reto (de acuerdo con las características de los patógenos en evaluación), cuando proceda.
- e) Para el caso de vacunas combinadas, la inmunogenicidad inducida por la combinación, se comparará con la inducida por separado en cada uno de los componentes, pero administradas simultáneamente. Se demostrará la inmunogenicidad de cada serotipo o componente presente en la combinación.
- f) Para el caso de productos biológicos conocidos se incluirá la evaluación de la caracterización de la inmunogenicidad, cuando proceda. Los estudios clínicos que se incluyan tomarán en consideración la demostración de la eficacia con los marcadores subrogados validados para el uso clínico reportados en la literatura para el producto biológico de referencia.

2.6.5.3. Comparación y análisis de resultados de los estudios.

- a) Resumen de todos los datos disponibles que caractericen la eficacia del producto y se discutirá 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.
- b) Se incluirán 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).

2.6.5.4. Poblaciones en estudio.

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

- a) Características de la enfermedad, tratamientos previos y criterios de selección.
- b) Diferencias de las características basales de las poblaciones estudiadas en diferentes estudios o grupos poblacionales.
- c) Cualquier diferencia esperada entre las poblaciones incluidas en el análisis crítico de eficacia y la población diana.

d) Evaluación de las salidas del estudio (número, tiempo y razones para la discontinuación).

2.6.5.5. Comparación de resultados de eficacia de todos los estudios.

a) Resumen y comparación de todos los resultados de los estudios diseñados para evaluar la eficacia del producto, incluyendo resultados inconclusos o negativos. Se identificarán las diferencias importantes en el diseño (dosis, grupo control, población, duración del estudio, métodos estadísticos, variables de respuesta).

b) Se incluirá 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 el medicamento evaluado, se discutirán tanto los valores basales como la magnitud del efecto en todos los grupos de tratamiento (placebo, control activo).

c) Se discutirán las diferencias en los resultados entre estudios con diseños similares y se describirán las comparaciones de factores que puedan haber contribuido a estas diferencias.

d) Si se realiza un meta análisis de los estudios clínicos, quedará claro si se realiza en concordancia con el protocolo predefinido o si es fuera de este contexto. Se describirá 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.

e) Para el caso de vacunas profilácticas se resumirán los resultados de estudios puentes que utilicen variables clínicas para la evaluación, con el análisis de la similaridad de la eficacia en las diferentes regiones, así como otra información que apoye la extrapolación de los datos de eficacia a la nueva región.

f) Para el caso de las vacunas terapéuticas se tendrán en consideración los aspectos señalados al respecto en la regulación sobre Requerimientos para ensayos clínicos fase I y II con productos en investigación nacionales destinados al tratamiento de cáncer y SIDA y en el anexo "Puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas en cáncer y SIDA" vigentes.

2.6.5.6. Comparación de resultados en subpoblaciones.

a) Análisis general de eficacia en poblaciones especiales. Se demostrará que los efectos del tratamiento evaluado son observados consistentemente a través de todas las subpoblaciones estudiadas.

b) Se realizará 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 haya tamaño de muestra limitado.

c) Se aclararán aspectos generales que se relacionen con poblaciones especiales, tales como ancianos u otros. Se detallarán los aspectos relacionados con la eficacia en población pediátrica, cuando proceda, según la indicación propuesta.

2.6.5.7. Análisis de información clínica relevante para la recomendación de la dosis.

- a) Se incluirá 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. Se presentarán los datos relevantes de estudios no clínicos y un resumen de 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.
- b) Resumen de 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).
- c) Descripción de 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.

2.6.5.8. Persistencia de eficacia y efectos de tolerancia.

- a) Resumen de la información disponible de la persistencia de la eficacia en el tiempo. Se aportará información sobre el número de pacientes con datos de eficacia a largo plazo y el tiempo de exposición. Se incluirá la descripción de cualquier evidencia de tolerancia (pérdida de efecto terapéutico en el tiempo) e información sobre la relación entre los cambios de dosis en el tiempo y la eficacia a largo plazo.
- b) Se prestará especial atención a los estudios controlados para evaluar la eficacia a largo plazo. Además, se considerarán los efectos de la discontinuación prematura del tratamiento o el cambio a otras terapias, sobre los resultados obtenidos.
- c) Para el caso de vacunas profilácticas o terapéuticas, se presentarán resultados sobre estudios dosis/respuesta, haciendo énfasis en el intervalo óptimo entre las primeras inmunizaciones y las dosis de refuerzo o en etapa de seguimiento, cuando proceda.

2.6.6. Resumen de Seguridad Clínica.

2.6.6.1. Resumen de 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.

2.6.6.2. Resumen y clasificación de los eventos adversos más comunes y los cambios encontrados en los exámenes de laboratorio.

2.6.6.3. Resumen de los eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos identificados por frecuencia en el tiempo, particularmente para medicamentos que pueden tener uso crónico.

2.6.6.4. Descripción del perfil de seguridad del medicamento, de manera clara y objetiva, sobre la base del análisis de los datos clínicos.

- a) Exposición al medicamento.

i. Plan de evaluación de seguridad y descripción de los estudios de seguridad.

- Breve descripción de cómo 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).
- Relación tabulada de todos los estudios clínicos que aporten datos de seguridad, incluyendo los aspectos especiales de seguridad (ej.: estudios para comparar eventos adversos particulares para dos tratamientos, para evaluar seguridad en subgrupos demográficos particulares, entre otros). Podrán incluirse resultados de estudios en otras indicaciones diferentes a la propuesta y estudios en curso que contribuyan al análisis de seguridad.
- Breve descripción de todos los estudios de seguridad, exceptuando los que fueron descritos con anterioridad en la sesión de eficacia.

ii. Panorámica de la extensión de la exposición.

- Datos de seguridad tabulados, incluyendo número de sujetos expuestos, dosis, ruta de administración y duración de la exposición (agrupada según el tiempo).
- 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. Se incluirán, cuando estén disponibles, los datos de concentración del medicamento en los sujetos (concentración en el tiempo de un evento adverso, concentración máxima en el plasma, área bajo la curva).
- Análisis de seguridad con todos los sujetos incluidos en los estudios que reciban al menos una dosis del producto en evaluación.

iii. Aspectos demográficos y otras características de la población.

Relación tabulada de las características demográficas de la población expuesta durante el desarrollo del producto (valorar selección del rango de edad, estudios en poblaciones especiales). Se incluirán 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.

b) Eventos adversos.

i. Análisis de Eventos adversos.

Resumen de todos los eventos adversos o empeoramiento del paciente después del comienzo del tratamiento, incluyendo los siguientes datos:

- características del evento,
- número de sujetos en que ocurre,
- frecuencia de ocurrencia en los sujetos tratados con el producto en estudio, control o placebo,
- relación de frecuencia de eventos adversos por dosis,

- severidad de los eventos,
- causalidad,
- otras variables.

Se analizarán las razones que provocan las diferencias sustanciales en las tasas de eventos adversos en los diferentes estudios, incluyendo la definición de los eventos adversos que conllevan a cambios en los tratamientos.

Se presentará el análisis en conjunto de los datos de los resultados de seguridad, para mejorar la precisión de la estimación y la sensibilidad de las diferencias que puedan ser encontradas, así como la descripción de la racionalidad del método seleccionado para realizar este análisis.

ii. Eventos adversos comunes.

Análisis combinado de las categorías de severidad y causalidad de los eventos. Se resumirán los métodos estadísticos utilizados conforme:

- Dosis, especificando unidades de dosis (mg/Kg o mg/m²) si procede.
- Régimen de dosis.
- Duración del tratamiento.
- Características demográficas (edad, sexo y raza).
- Uso de tratamiento concomitante.
- Otros aspectos basales del individuo, ej.: estado renal, hepático.
- Resultados de eficacia.
- Concentración del medicamento.

iii. Muerte.

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:

- que no estén relacionadas claramente con la enfermedad,
- las no relacionadas con el producto en estudio,
- las que ocurren en estudios en que la mortalidad es elevada (cáncer avanzado),
- en los estudios en que la mortalidad es una variable principal.

Estas muertes serán bien explicadas en los informes finales de los estudios.

Se presentará también el 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.

iv. Otros eventos adversos serios y otros eventos adversos significativos.

- Resumen de todos los eventos adversos serios (incluyendo los temporalmente asociado o que preceden a la muerte). Se incluirán los resultados inusuales (las anomalías) de laboratorio, de los signos vitales y del examen físico y se clasificarán con relación a la frecuencia en el tiempo, particularmente en los productos destinados 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 del medicamento en el estudio, reducción de la dosis, adición sustancial de terapia concomitante), que se detectan por anomalías hematológicas y de laboratorio marcadas y cualquier evento que conlleve a una intervención sustancial. Se analizarán ampliamente las razones para la descontinuación del producto y se comparará con el uso de placebo y tratamiento control.

c) Evaluación de Laboratorio Clínico/Inmunológico.

Resumen breve de los cambios mayores en los valores de laboratorio (hematología, orina, química clínica y otros) a través de todos los estudios clínicos. Se incluirá 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; anomalías individuales de importancia clínica, incluyendo aquellas que llevan a la descontinuación del tratamiento.

Resumen de la información relacionada con la respuesta inmunológica, respuesta *Human Anti-Mouse Antibody* (HAMA por sus siglas en inglés) y *Human Anti-Chimeric Antibody* (HACA por sus siglas en inglés) u otros, si procede.

d) 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 otros medicamentos, tabaco, alcohol, hábitos nutricionales).
- Interacciones de medicamentos (impacto potencial en la seguridad de las interacciones medicamento - medicamento y medicamento - 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 del medicamento (cualquier información o estudio en animales o humanos, relacionado con la potencial dependencia de nuevos medicamentos).
- 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).

e) Datos de Farmacovigilancia.

- Resumen de todos los datos de seguridad disponibles, cuando el producto biológico que solicita registro ha sido comercializado, relacionando el número de sujetos expuestos, según indicación, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, localización geográfica.
- Relación tabulada de los eventos serios post-comercialización, incluyendo cualquier interacción medicamentosa potencialmente seria.

MÓDULO 3 B. INFORMACIÓN DE CALIDAD (QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA).

3. Para las solicitudes de trámites de inscripción de productos biológicos en el Registro Sanitario del CECMED, debe presentarse la siguiente información de calidad:

I. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍAS A, B Y C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD:

3.1. Índice.

Se presentará el índice correspondiente a toda la documentación incluida en este módulo.

3.2. Contenido.

Contiene la información correspondiente al(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s), excipientes y producto terminado. Incluye los datos químicos, farmacéuticos y biológicos del desarrollo, proceso de fabricación, caracterización, especificaciones de calidad, control analítico, certificados de análisis y estabilidad, como se indica a continuación:

3.2.S. Para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s).

En esta sección se incluirá la información que se detalla a continuación sobre el IFA. En el caso de que el producto terminado esté formado por varios IFAs, se presentará la información completa de esta sección para cada uno.

3.2.S.1. Información general:

3.2.S.1.1. Nomenclatura:

a) Nombre químico.

b) Denominación Común Internacional o Nombre genérico.

3.2.S.1.2. Estructura química, si procede o está definida. En el caso de los medicamentos biotecnológicos, se presentará la secuencia de aminoácidos en forma esquemática y la masa molecular relativa.

3.2.S.1.3. Propiedades generales: listado de las propiedades físico-químicas y otras relevantes, incluyendo la actividad biológica.

3.2.S.2. Proceso de Fabricación.

3.2.S.2.1. Fabricante(s): Se incluirá el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, así como las instalaciones involucradas.

3.2.S.2.2. Descripción del Proceso de Fabricación y Controles del Proceso.

3.2.S.2.2.1. Diagrama de flujo donde aparezca cada etapa del proceso de fabricación, desde los materiales biológicos de partida hasta el IFA (ej.: expansión celular, fermentación, extracción, fraccionamiento, purificación, reacciones de modificación u otras reacciones) según proceda, así como los pasos intermedios; puntos críticos y aquellos monitoreados durante el proceso.

3.2.S.2.2.2. Definición de lote en cada etapa del proceso e incluso cuando se realicen mezclas o uniones. Escala o tamaño de lote. Descripción del sistema de identificación de lotes.

3.2.S.2.2.3. Descripción de cada paso del proceso representado en el diagrama de flujo. Se incluirán entre otros:

- a) Parámetros operacionales: pH, temperatura, tiempo de procesamiento, velocidad de agitación, velocidad de centrifugación, fuerza iónica, concentración de solventes, volumen, tiempo de retención, patrón de elusión, fracción seleccionada (para cada paso), etc.
- b) Reactivos, soluciones, solventes, medios de cultivo y aditivos, buffers, etc. En el caso que se utilicen antibióticos en el medio de cultivo se declarará cuál y se justificará su uso.
- c) Los equipos y materiales principales utilizados en cada etapa.
- d) Controles de proceso realizados en cada etapa, por ejemplo: por ciento de expresión de la proteína de interés, detección de agentes patógenos, concentración del (los) analito (s) de interés (proteínas, fosfolípidos, etc.), carga microbiológica, impurezas (endotoxinas, ADN, HCP).
- e) Tiempo de espera entre etapas del proceso. Especificar criterios.
- f) Determinación del rendimiento por etapas.
- g) Procedimiento para el traslado de material entre cada etapa, equipos, áreas o edificios.
- h) Condiciones de uso y reuso de las columnas y membranas, si procede.
- i) Procedimiento y criterios de reproceso.
- j) Condiciones de conservación (temperatura), tiempo, tipo de envase utilizado para productos intermedio o final del proceso, cuando proceda.

3.2.S.2.2.4. En el caso de procesos de fermentación se incluirá información sobre:

- a) Tiempo óptimo para la cosecha; especificar frecuencia (cuando proceda). Tamaño del lote y especificar uniones (cuando proceda).
- b) Controles a la biomasa o sobrenadante para detectar y/o cuantificar el componente activo, agentes adventicios, contaminantes e impurezas, entre otros.
- c) Condiciones y tiempo de conservación de la biomasa o sobrenadante antes de procesar (cuando proceda). Presentar estudios que lo avalen.
- d) Transportación de la biomasa o sobrenadante al área de almacenamiento o hacia donde continúa el proceso. Tipo de envase utilizado (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc.).

3.2.S.2.2.5. En el caso de obtención de anticuerpos monoclonales in vivo, se incluirá información sobre:

- a) Especie, sexo, edad, suministrador, controles de los animales utilizados.
- b) Volumen de pristano.
- c) Volumen y concentración del inóculo celular.
- d) Tiempo, frecuencia y procedimiento para la obtención del líquido ascítico.
- e) Controles al líquido ascítico para detectar y/o cuantificar el componente activo, agentes adventicios, contaminantes e impurezas.

- f) Condiciones y tiempo de conservación del líquido ascítico antes de procesar (cuando proceda).
 - g) Transportación del líquido ascítico al área de almacenamiento o hacia donde continúa el proceso. Tipo de envase utilizado (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc.).
- 3.2.S.2.2.6. En el caso de vacunas inactivadas o atenuadas, se presentará además información sobre el proceso de inactivación, si procede:
- a) Verificación de la pureza en los cultivos antes de la inactivación.
 - b) Métodos y agentes utilizados para la inactivación.
 - c) Remoción de los agentes.
 - d) Métodos establecidos para prevenir la agregación y garantizar el acceso homogéneo de los agentes inactivantes.
 - e) Las etapas de la producción donde se realiza la inactivación o muerte de las células enteras o microorganismos.
 - f) Parámetros que son monitoreados.
- 3.2.S.2.2.7. Para toxoides o vacunas que contienen toxoides deberá describirse además:
- a) Métodos y agentes utilizados en la detoxificación.
 - b) Etapa de la producción donde es realizada la detoxificación.
 - c) Los parámetros que son monitoreados.
- 3.2.S.2.2.8. En el caso de reacciones de conjugación se suministrará información adicional sobre la descripción del proceso y de los métodos y equipos utilizados para separar el conjugado de los reactivos y materiales que no reaccionan, así como sobre el origen y control de calidad del material partida empleado y de la proteína transportadora.
- 3.2.S.2.3. Control de Materiales.
- En este acápite se presentará información sobre los materiales utilizados durante el proceso de fabricación del IFA (materias primas, solventes, reactivos, medios de cultivo, materiales de partida de origen biológico, anticuerpos monoclonales, etc.), que incluirá:
- 3.2.S.2.3.1. Un listado de los materiales utilizados en el proceso de fabricación del IFA, así como las especificaciones de calidad (índices, límites, referencia).
- 3.2.S.2.3.2. Información relacionada con el proceso de obtención y el control de la calidad de los materiales de partida de origen biológico, incluyendo como mínimo y según aplique, los siguientes aspectos:
- a) Célula hospedera: Fuente, tejido u órgano; edad, sexo y raza del donante si es de origen humano o especie y cepa del donante si es de origen animal o microorganismos. Resultados de pruebas para agentes patógenos, características fenotípicas y genotípicas, virulencia.
 - b) Gen: Fuente de la célula donante; función y estructura natural de la proteína en el organismo donante.

- c) Vector de expresión: Método de construcción del vector de expresión; componentes y función de cada uno; secuencia de nucleótidos de la región codificadora; mapa del vector; otras proteínas para las que codifique el vector.
- d) Cepa de producción: Método de transferencia del vector de expresión; descripción de la secuencia de pasos (medio de cultivo, temperatura, reactivos, método de amplificación génica); criterios de selección de la cepa; control de la presencia del gen de interés; número de copias; lugar de inserción; inserción parcial o completa; por ciento de células que retienen el plásmido (en caso de expresión extracromosomal) y del por ciento de expresión de la proteína.
- e) Virus de partida: Taxonomía (familia, género, cepa); fuente de origen del virus; historia de la cepa viral; detalles del sistema de lote semilla o de siembra; técnicas de cultivo para la conservación del virus de siembra.
- f) Sistema de Bancos: Método utilizado en la construcción, medio de cultivo, temperatura, tiempo doblaje celular, reactivos, etc.; número de unidades que conforman los bancos; el tipo de envase utilizado y el contenido de cada uno; código; fecha de construcción; trazabilidad (código del BCM a partir del cual se origina el BCT); condiciones de almacenamiento (temperatura, tiempo, crioconservación); especificaciones de calidad; período de rechequeo y pruebas que se realizan antes de utilizarlos; estabilidad de la línea celular en las condiciones de conservación de los bancos y en un número de generaciones mayor que las de trabajo. Certificados de calidad.
- g) Hibridomas: Fuente, nombre y caracterización de la línea celular parental, incluir si sintetiza o secreta alguna inmunoglobulina de cadena pesada o ligera; especie, cepa animal, caracterización y tejido de origen de la célula inmune; descripción del proceso de immortalización utilizado en la generación de la línea celular; identificación y caracterización del inmunógeno, caracterización bioquímica, descripción del esquema de inmunización; descripción y caracterización del hibridoma. Para la descripción de los bancos de células considerar lo establecido en el inciso f).
- h) Hemoderivados: Identificación de los establecimientos de sangre proveedores del material de partida, incluyendo cualquier subcontratista y cualquier sitio separado para el ensayo de las donaciones individuales, para cada establecimiento de sangre. Especificaciones de calidad establecidas por el fabricante para el material de partida, incluyendo como mínimo concentración de proteínas, título, pH y controles de marcadores virales, según proceda.
- i) En un anexo se incluirá información más detallada de acuerdo a lo establecido en el acápite Apéndice 3.2.A.3.
- j) Animales (transgénicos) y se incluyen los huevos embrionados: Especie y edad de los animales; estado de salud de los animales (libre de agentes patógenos específicos); resultados de los ensayos para la detección de agentes adventicios; condiciones de mantenimiento específicas para cada especie; monitoreo veterinario y de laboratorio utilizado para asegurar la

idoneidad de los animales; descripción de la inoculación; descripción de los tejidos cosechados y el método utilizado.

- k) Cuando se utilicen como material biológico de partida, tejidos y células de origen humano o animal o suero de origen animal, se tomarán como guía los aspectos antes mencionados en los incisos a) e i), según aplique.
- l) En el caso del material de partida biológico para la obtención de productos de terapia celular y alergénicos, se presentará la información establecida en las regulaciones vigentes correspondientes.

3.2.S.2.4. Control de Pasos Críticos y Productos intermedios.

Se presentará información sobre los aspectos detallados a continuación para los pasos críticos del proceso señalados en los diagramas de flujo y los productos intermedios.

3.2.S.2.4.1. Establecer para cada etapa crítica información sobre las especificaciones de calidad con la justificación correspondiente, que incluya datos experimentales.

3.2.S.2.4.2. Información sobre las especificaciones de calidad de los productos intermedios.

3.2.S.2.4.3. Justificación experimental o de la literatura (si es el caso) de los criterios de selección de:

- a) Condiciones (temperatura, envase) y tiempo de almacenamiento de los productos intermedios.
- b) Los métodos utilizados en la separación del conjugado de los reactivos y materiales que no reaccionan.
- c) La aceptabilidad de los métodos utilizados para el proceso de detoxificación.
- d) La aceptabilidad del margen de seguridad logrado por el método de inactivación utilizado.
- e) Procesos (adsorción, adición de estabilizadores, adición de preservos, liofilización, desecación, etc.) que permitan obtener productos intermedios estables.
- f) Mantenimiento de la cadena de frío durante la transportación, si procede.

3.2.S.2.5. Validación y/o Evaluación del Proceso de Fabricación.

Se incluirá información (protocolo, análisis de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación y/o evaluación de:

- a) Procesos y etapas críticas del proceso de fabricación, incluyendo los reprocesos.
- b) Uso, reuso y regeneración de las columnas y membranas.

3.2.S.2.6. Desarrollo del Proceso de Fabricación.

Sobre el desarrollo del proceso de fabricación del IFA deberá presentarse información sobre los siguientes aspectos:

- a) Descripción del desarrollo del proceso de fabricación.

- b) Descripción y argumentación de los cambios significativos realizados al proceso e instalaciones de fabricación. Hacer referencia a lotes fabricados con estos cambios.
- c) Los estudios para evaluar el impacto potencial del cambio en la calidad del IFA o productos intermedios (según proceda).

3.2.S.3. Caracterización.

Se presentará información de la caracterización del IFA que avale su identidad, pureza y actividad biológica, de acuerdo a los parámetros detallados a continuación:

3.2.S.3.1. Determinación y confirmación de la estructura:

- a) Estructura primaria y órdenes superiores (si es necesario); clase y subclase, en el caso de los anticuerpos.
- b) Propiedades físico - químicas (peso molecular, patrón de isoformas, patrón electroforético, coeficiente de extinción o absorptividad molar, solubilidad, incompatibilidades etc.).
- c) Actividad Biológica.
- d) Propiedades inmunológicas (cuando proceda): constante de afinidad, capacidad de reconocimiento, determinación de reacciones cruzadas con tejidos humanos. En el caso de inmunoconjugados se evaluará la inmunoreactividad antes y después de conjugar.

3.2.S.3.2. Determinación de impurezas: relacionadas con el proceso y el producto.

3.2.S.3.3. Se tomará en cuenta además lo establecido en las guías de la Conferencia Internacional de Armonización:

- ICH Q3A. Impurezas en ingredientes farmacéuticos activos nuevos.
- ICH Q3C. Impurezas: Guía para solventes residuales.
- ICH Q6B. Especificaciones: Procedimientos de ensayos y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos.

3.2.S.3.4. En el caso de ingredientes farmacéuticos activos modificados como conjugados, antígenos peptídicos múltiples o aquellos que requieren de modificaciones químicas o enzimáticas deberá brindarse información sobre el grado de derivatización o conjugación.

3.2.S.3.5. En el caso de vacunas antiidiotipo se debe brindar información de la caracterización del inmunógeno Ab2, así como de la reactividad con el anticuerpo de origen (Ab1).

3.2.S.3.6. En el caso de productos formados por una mezcla compleja de ingredientes farmacéuticos activos (ej.: extractos de placenta) se tendrán en cuenta los lineamientos mencionados en 3.2.S.3.3., según apliquen.

3.2.S.4. Control del Ingrediente Farmacéutico activo.

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

3.2.S.4.1. Especificaciones de calidad.

3.2.S.4.1.1. Se hará referencia a las técnicas analíticas utilizadas para evaluar los índices de calidad, así como a los límites propuestos. Los índices a evaluar incluirán como mínimo:

- a) Apariencia y descripción.
- b) Identificación y cuantificación del compuesto de interés.
- c) Determinación de pureza/impurezas.
- d) Actividad Biológica o potencia.
- e) Pirógenos o endotoxinas.
- f) Esterilidad o límite microbiano (según proceda).

3.2.S.4.1.2. Se tomará en cuenta lo establecido en la guía ICH Q6B. Especificaciones: Procedimientos de ensayos y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos o en las Farmacopeas Oficiales, según sea el caso.

3.2.S.4.1.3. Se declarará la referencia de calidad, reflejando si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.

3.2.S.4.1.4. Cuando en las especificaciones se incluyan índices y límites de diferentes farmacopeas, oficiales o no, se declarará la referencia de calidad como del fabricante y se especificará en los casos que proceda a cual farmacopea corresponde.

3.2.S.4.2. Técnicas Analíticas.

Se incluirá la descripción de las técnicas analíticas utilizadas para evaluar las especificaciones establecidas atendiendo a:

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 técnicas propias del fabricante:

- Se incluirá la descripción completa y detallada de la técnica analítica.
- 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 técnicas de análisis alternativas a las declaradas en las especificaciones y referencia de calidad, debe presentarse:

- La descripción completa y detallada de la técnica.

- La justificación y fundamentación del uso de la técnica propuesta.

3.2.S.4.3. Validación de las técnicas analíticas.

Se presentará la siguiente información teniendo en cuenta que:

- a) La verificación (evaluación del desempeño) de la técnica analítica, en caso que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de una farmacopea de referencia oficial.
- b) El informe de validación de los parámetros correspondientes, en el caso que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de una farmacopea de referencia oficial.
- c) El informe de validación según se establece en las regulaciones o guías de Validación de Técnicas de Análisis vigentes, cuando se utilice un procedimiento analítico de farmacopeas no oficiales o propias del fabricante.
- d) La verificación (evaluación del desempeño) de la técnica analítica, en el caso que se utilice un procedimiento analítico de una farmacopea no oficial, que sea igual al de una de las farmacopeas aceptadas como oficial en Cuba.

3.2.S.4.4. Análisis de lotes.

Se presentará la siguiente información sobre tres (3) lotes consecutivos de producción:

- a) Los resultados de la comprobación de especificaciones de calidad. Adjuntar los certificados de análisis.
- b) Evaluación comparativa, del rendimiento y cumplimiento de especificaciones en las diferentes etapas del proceso.
- c) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas del fabricante del producto.

3.2.S.4.5. Justificación de las especificaciones.

- a) Se hará referencia a los criterios que justifiquen el establecimiento de los índices de calidad propuestos, así como de los límites correspondientes.
- 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.

3.2.S.4.6. Material(es) de Referencia.

Se presentará información (número de lote; resultados de estudios de caracterización, homogeneidad y estabilidad; identificación del material de referencia internacional utilizado en la calibración) sobre el o los materiales de referencia utilizados en el análisis del IFA, para lo cual se tomará como guía la Regulación vigente del CECMED sobre materiales de referencia.

3.2.S.5. Sistema de envase-cierre.

Del envase primario en el que será envasado el IFA hasta su utilización en la elaboración del producto terminado se incluirá la siguiente información:

- a) Descripción del tipo y especificaciones del material del que está constituido cada componente del sistema envase-cierre (capacidad, color, tipo de material, dimensiones, etc.).

- b) Discusión del tipo de material seleccionado con respecto a la protección del IFA contra la humedad y luz, cuando proceda, compatibilidad.

3.2.S.6. Estudios de estabilidad del IFA.

Información general:

- a) Se aportará información sobre la evaluación de la estabilidad del IFA en el envase y condiciones de almacenamiento propuestas.
- b) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados y de vida de estante. Además, estudios de estrés cuando proceda, por ejemplo para avalar congelación/descongelación entre otros.
- c) Si no se dispone del estudio de estabilidad acelerado y de estrés, deben realizarse y presentarse los resultados como una modificación o en el trámite de renovación del Registro Sanitario del producto biológico.
- d) En los productos de importación los estudios de estabilidad deben incluir, en los casos que proceda, 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 productos biológicos 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 producto biológico.

3.2.S.7.1. Resumen y conclusiones.

Debe presentarse la siguiente información.

- a) El protocolo de los estudios de estabilidad, que cumplan con lo establecido en las guías descritas en el acápite 3.2.S.7.3.
- b) Un resumen que incluya:
 - El(los) tipo(s) de estudio(s) de estabilidad realizado(s).
 - Condiciones de almacenamiento utilizadas (temperatura, luz y humedad relativa) en los estudios de estrés, acelerados y de vida de estante.
 - Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación
 - Descripción del sistema envase/cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño)
 - Análisis y discusión de los resultados obtenidos en los estudios.
 - Conclusiones con respecto a la propuesta del período de rechequeo o reensayo y de las condiciones de almacenamiento.

3.2.S.7.2. Protocolo y compromiso para estudios posteriores a la aprobación.

Debe presentarse el protocolo y el compromiso para la realización de los estudios de estabilidad posterior a la aprobación del registro sanitario del producto, en los casos siguientes:

- a) Para confirmar o ampliar el período de rechequeo o reensayo aprobado en el Registro Sanitario si los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes

pilotos.

- b) Si en la inscripción en el Registro Sanitario no se presentaron resultados del estudio de estabilidad de estrés y acelerado.
- c) Si en la inscripción en el Registro Sanitario no se presentaron resultados de estudios de estabilidad realizados en las condiciones de almacenamiento correspondientes a la Zona IV b y en el sistema envase/cierre aprobado, en los casos que proceda.

3.2.S.7.3. Presentación de resultados.

- a) Se acepta la presentación de resultados de estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los lineamientos establecidos en las siguientes normativas o guías:
 - Para productos biológicos de fabricación nacional: Las Regulaciones "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos" y "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos" vigentes, del CECMED.
 - Para productos biológicos 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.
- b) Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse con el siguiente formato:
 - En forma de tabla.
 - Para cada lote se deben presentar los resultados iniciales correspondientes al IFA acabada de fabricar y a los diferentes intervalos de estudio conjuntamente con la fecha en la que cada uno de ellos fue realizado.
 - Deben incluir datos estadísticos, cromatogramas y gráficos, cuando procedan.
- c) Técnica de análisis utilizada. Se declarará su referencia, en caso de tratarse de la misma empleada para la liberación de los lotes del IFA recién fabricado, o se presentará su descripción completa y los resultados de su validación, en caso de ser diferente.

3.2.P. Para producto terminado.

3.2.P.1. Descripción de la composición del producto.

- a) La composición se expresará por unidad posológica o de dosis, en los casos que proceda, (ejs. cada ampolleta o bulbo en inyecciones monodosis, por mL en soluciones inyectables multidosis).

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 utilizadas en el

proceso de fabricación, tales como ácidos o álcalis que pueden añadirse o no 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.

3.2.P.2. Desarrollo Farmacéutico.

Para los productos biológicos de categorías A, B (en los casos que corresponda) y C se aportará la siguiente información sobre el desarrollo de los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, formulación, proceso de fabricación y sistema envase cierre:

3.2.P.2.1. Componentes del Producto terminado.

3.2.P.2.1.1. Ingrediente Farmacéutico Activo.

La compatibilidad del IFA con los excipientes de la formulación mencionados en 3.2.P.1 debe analizarse. Adicionalmente, debe incluirse información sobre:

- 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.
- Para productos combinados, debe ser discutida la compatibilidad entre los ingredientes farmacéuticos activos.

3.2.P.2.1.2. Excipientes.

Justificación de la 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.

3.2.P.2.2. Producto terminado.

3.2.P.2.2.1. Desarrollo de la formulación.

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

b) 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 acápite 3.2.P.1.

3.2.P.2.2.2. Justificar cualquier exceso que se declare dentro de la formulación.

3.2.P.2.2.3. Propiedades físico-químicas y biológicas: deben analizarse parámetros relevantes para el desempeño del producto terminado como pH, reconstitución, actividad biológica o potencia, actividad inmunológica.

3.2.P.2.3. Desarrollo del proceso de fabricación.

Debe aportarse información sobre la selección y optimización del proceso de fabricación, en particular las etapas críticas. El método de esterilización debe explicarse y justificarse. Igualmente se analizarán las diferencias entre el proceso de fabricación utilizada para producir los lotes utilizados en los ensayos clínicos y el proceso actual de fabricación.

3.2.P.2.4. 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.

3.2.P.2.5. Atributos microbiológicos.

Justificar selección y efectividad de los preservos, en caso de productos estériles la integridad del sistema de cierre para prevenir contaminación microbiológica. En caso de productos no estériles, explicar criterios para no realizar límite microbiano.

3.2.P.2.6. Compatibilidad.

Compatibilidad del producto terminado con el diluyente de reconstitución o dispositivos de dosificación es necesaria, con el objetivo de proveer información apropiada y de soporte para el etiquetado.

3.2.P.3. Proceso de fabricación.

3.2.P.3.1. Fabricantes: Se incluirá el nombre, la dirección y la responsabilidad de cada fabricante, así como las instalaciones involucradas.

3.2.P.3.2. Se declarará la fórmula y tamaño del lote de producción, incluyendo el listado de todos los componentes y cualquier sobredosificación, en caso que proceda.

3.2.P.3.3. Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso:

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

a) Un diagrama de flujo donde aparezca cada paso de los procesos de formulación, llenado, liofilización (si procede), etiquetado y estuchado, así como la identificación de los pasos intermedios, puntos críticos y aquellos monitoreados durante el proceso.

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.

- b) Definición de lote en cada una de las etapas del proceso, incluso cuando se realicen mezclas o uniones. Descripción del sistema de identificación de lotes.
- c) Descripción de cada uno de los pasos del proceso representados en el diagrama de flujo. Se incluirán entre otros:
 - Parámetros operacionales: pH, temperatura, tiempo de procesamiento y otros que se consideren relevantes.
 - Los equipos principales utilizados en cada etapa. Para la descripción de locales y equipamiento ver lo establecido en el Apéndice 3.2.A.1.
 - Controles de proceso, realizados en cada etapa.
 - Descripción y justificación de los reproceso, así como su validación, si procede.

3.2.P.3.4. Control de Pasos Críticos y Productos intermedios.

Se presentará información sobre los aspectos detallados a continuación para los pasos críticos del proceso señalados en los diagramas de flujo y los productos intermedios.

- a) Pasos críticos: Brindar información sobre las especificaciones de calidad (ensayos y límites de aceptación) con la justificación correspondiente, que incluya datos experimentales.
- b) Productos intermedios: Brindar información sobre:
 - Especificaciones y controles de calidad.
 - Condiciones de conservación (temperatura), tiempo de almacenamiento, tipo de envase utilizado, y mantenimiento de la cadena de frío durante la transportación, cuando proceda.

3.2.P.3.5. Validación y/o Evaluación del Proceso.

Se presentará información (protocolo, análisis de los resultados y conclusiones) sobre los estudios de validación y/o evaluación de los procesos y etapas críticas (ej.: procesamiento aséptico) del proceso de fabricación.

3.2.P.4. Control de excipientes.

3.2.P.4.1. Especificaciones de calidad.

Para cada excipiente, relacionar todos los índices físicos, químicos, biológicos y microbiológicos y sus límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de las técnicas analíticas. Incluir las referencias de calidad.

3.2.P.4.2. Técnicas de análisis.

En caso de no responder a una farmacopea oficial se requiere la descripción completa y detallada.

3.2.P.4.3. Validación de las técnicas de análisis.

Incluir información (protocolo, análisis y discusión de los resultados y conclusiones) en el caso de no responder a una farmacopea oficial.

3.2.P.4.4. Justificación de las especificaciones: Se requerirá en el caso excipientes que no responden a una farmacopea oficial o de nuevos excipientes.

3.2.P.4.5. Excipientes de origen humano o animal: Debe presentarse la información referente a la evaluación de riesgos de la contaminación potencial con agentes adventicios, descrita en el Apéndice 3.2.A.2.

3.2.P.4.6. Para nuevos excipientes.

Para excipientes utilizados por primera vez en un producto biológico o para una nueva vía de administración se presentará:

- a) Detalles sobre su proceso de fabricación, caracterización y controles de calidad.
- b) La descripción del método o técnica de análisis utilizado para comprobar las especificaciones de calidad.
- c) Referencia cruzada con la información (no clínica y/o clínica) que avale su seguridad

3.2.P.5. Control del Producto Terminado.

Relacionado con el control de la calidad del producto terminado, el solicitante presentará información correspondiente a:

3.2.P.5.1. Especificaciones de calidad.

- a) Relacionar todos los índices físicos, químicos, biológicos y microbiológicos y sus límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de las técnicas analíticas.
- 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) Si las especificaciones de calidad corresponden a farmacopeas no oficiales o son propias del fabricante, debe justificarse la elección de los índices y límites de aceptación propuestos.
- 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.

3.2.P.5.2. Técnicas de análisis:

Se describirán las técnicas analíticas utilizadas para evaluar las especificaciones establecidas atendiendo a:

- 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 técnicas propias del fabricante:
- Se incluirá la descripción completa y detallada de la técnica analítica 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 técnicas de análisis alternativas a las declaradas en las especificaciones y referencia de calidad, debe presentarse:
- La descripción completa y detallada de la técnica.
 - La justificación y fundamentación del uso de la técnica propuesta.

3.2.P.5.3. Validación de las técnicas de análisis.

Se presentará la siguiente información atendiendo a:

- a) La verificación (evaluación del desempeño) de la técnica analítica, en caso que se aplique íntegramente lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia oficial.
- b) El informe de la validación de los parámetros correspondientes, en el caso que se realicen modificaciones a lo establecido en el procedimiento analítico de la farmacopea de referencia oficial.
- c) El informe de validación según se establece en las regulaciones o guías de Validación de Técnicas de Análisis vigentes, cuando se utilice un procedimiento analítico de farmacopeas no oficiales o propias del fabricante.
- d) La verificación (evaluación del desempeño) de la técnica analítica, en el caso que se utilice un procedimiento analítico de una farmacopea no oficial, que sea igual al de una de las farmacopeas aceptadas como oficial en Cuba.
- e) Lo establecido en el acápite 3.2.P.5.3. incisos a y b es aplicable, según sea el caso, a las técnicas de análisis alternativas referidos en el acápite 3.2.P.5.2. inciso c.

3.2.P.5.4. Análisis de lotes.

Se presentará la siguiente información sobre tres (3) lotes consecutivos de producción:

- a) Los resultados de la comprobación de especificaciones de calidad. Adjuntar los certificados de análisis.
- b) Evaluación comparativa del rendimiento y cumplimiento de especificaciones en las diferentes etapas del proceso.
- c) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas del fabricante del producto.

3.2.P.5.5. Caracterización de las impurezas.

Debe presentarse esta información, si no se incluyó previamente en 3.2.S.3.2.

3.2.P.5.6. Justificación de las especificaciones.

- a) Se hará referencia a los criterios que justifiquen el establecimiento de los índices de calidad propuestos, así como de los límites correspondientes.
- 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.

3.2.P.6. Material(es) de referencia.

Del(os) material(es) de referencia utilizado(s) en los análisis del producto debe presentarse la descripción y caracterización de la preparación de referencia, en correspondencia con la información solicitada en 3.2.S.5, en caso de no incluirse en dicho acápite.

3.2.P.7. Sistema envase - cierre.

Del sistema envase - cierre debe brindarse la siguiente información:

- a) Descripción del tipo y especificaciones de los materiales de envase primario, incluyendo capacidad o volumen, dimensiones y color.
- b) Descripción del material de envase secundario.
- c) Información sobre la protección contra la humedad y la luz que brinda el sistema envase - cierre al medicamento, cuando proceda.
- d) En caso de incluirse en la presentación del producto medidas dosificadoras 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 del material del que están constituidos.

3.2.P.8. Estudios de estabilidad del producto terminado.

Información general:

- a) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados y de vida de estante o de vida de estante exclusivamente, del producto terminado sin reconstituir y reconstituido.
- b) 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 producto biológico.
- c) La presentación de resultados de estudios de estabilidad acelerados solamente, no es suficiente para aprobar el plazo de validez.
- d) Cuando el producto biológico se acompaña en su presentación de un solvente o un diluyente, se requiere la presentación de resultados de estudios de estabilidad del producto diluido, disuelto o dispersado según proceda en las condiciones de utilización.

- e) Si se utiliza más de un solvente o un diluyente para su preparación se deben presentar los datos de los estudios de estabilidad realizados en cada uno de ellos.
- f) En los productos de importación los estudios de estabilidad deben incluir, en los casos que proceda, 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 productos biológicos 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 producto biológico.

3.2.P.8.1. Resumen y conclusiones.

Debe presentarse la siguiente información.

- a) El protocolo de los estudios de estabilidad, que cumplan con lo establecido en las guías descritas en el acápite 3.2.P.8.3.
- b) Un resumen que incluya:
 - El(los) tipo(s) de estudio(s) de estabilidad realizado(s).
 - Condiciones de almacenamiento utilizadas (temperatura, luz y humedad relativa) en los estudios acelerados y de vida de estante.
 - Cantidad, tipo y tamaño de lotes seleccionados, identificación, fecha de fabricación.
 - Lote(s) del ingrediente farmacéutico activo con los que fueron fabricados.
 - Descripción del sistema envase - cierre utilizado (calidad, tipo, tamaño).
 - Un análisis y discusión de los resultados obtenidos.
 - Conclusiones con respecto a la propuesta del período de validez y de las condiciones de almacenamiento.

3.2.P.8.2. Protocolo y compromiso para estudios posteriores a la aprobación.

Debe presentarse el protocolo y el compromiso para la realización de los estudios de estabilidad posterior a la aprobación del Registro Sanitario del producto, en los casos siguiente:

- a) Para confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro Sanitario si los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.
- b) Si en la inscripción en el Registro Sanitario no se presentaron resultados del estudio de estabilidad acelerado.
- c) Si en la inscripción en el Registro Sanitario no se presentaron resultados de estudios de estabilidad realizados en las condiciones de almacenamiento correspondientes a la Zona Climática IV b y en el sistema envase - cierre aprobado, en los casos que proceda.

3.2.P.8.3. Presentación de resultados.

- a) Se acepta la presentación de resultados de estudios de estabilidad realizados de acuerdo a los lineamientos establecidos en las siguientes normativas o guías:
- Para productos biológicos de fabricación nacional: Las Regulaciones "*Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos*" y "*Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos*" vigentes, del CECMED.
 - Para productos biológicos 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.
- b) Los resultados de los estudios de estabilidad deben presentarse con el siguiente formato:
- En forma de tabla.
 - Para cada lote se deben presentar los resultados iniciales correspondientes al producto acabado de fabricar y a los diferentes intervalos de estudio conjuntamente con la fecha en la que cada uno de ellos fue realizado.
 - Deben incluir datos estadísticos, cromatogramas y gráficos, cuando procedan.
- c) Técnica de análisis utilizada. Se declarará su referencia, en caso de tratarse de la misma empleada para la liberación de los lotes del producto recién fabricado o se presentará su descripción completa y los resultados de su validación, en caso de ser diferente.

3.2.A. APÉNDICES.

3.2.A.1. Descripción de locales y equipamiento.

De los locales y equipamientos utilizados en la producción del producto debe brindarse como un anexo la siguiente información:

- a) Diagrama ilustrativo del flujo de producción donde se especifique el movimiento de materias primas, desechos, personal, productos intermedios dentro y fuera de los locales de producción.
- b) Información sobre locales adyacentes que puedan afectar la integridad del producto.
- c) Información sobre otros productos elaborados o manipulados en estos locales.
- d) Descripción resumida de los equipos que entran en contacto con el producto de interés en cada etapa. Especificar si son dedicados o multipropósito.
- e) Descripción resumida de la preparación, limpieza, esterilización y almacenamiento de equipos específicos y materiales.
- f) Información de los procedimientos (limpieza, plan de producción) y características de diseño (clasificación de las áreas) para evitar contaminación o contaminación cruzada de locales y equipos donde se preparan los bancos de células y donde transcurre el proceso de manufactura.

3.2.A.2. Evaluación de la seguridad de agentes adventicios.

En los excipientes y materias primas de origen animal o humano deberá presentarse como un anexo, la siguiente información referente a la evaluación de riesgos de la contaminación potencial con agentes adventicios:

3.2.A.2.1. Para agentes adventicios no virales:

Métodos utilizados para evitar la contaminación con agentes adventicios no virales (ejs. agentes transmisores de encefalopatía espongiiforme, bacterias, micoplasmas, hongos).

Esta información debe incluir monitoreo en etapas apropiadas de la producción y vías de remoción que evidencie la eliminación del riesgo.

3.2.A.2.2. Para agentes adventicios virales:

a) Información detallada sobre estudios de la evaluación de la seguridad viral.

Los estudios de evaluación viral deben demostrar que los materiales y los métodos usados para ensayar, evaluar y eliminar el riesgo potencial durante el proceso de fabricación, son adecuados.

b) Monitoreo en etapas del proceso de fabricación para detectar contaminación, los métodos de remoción y/o inactivación, así como los estudios de validación correspondientes.

3.2.A.2.3. Expediente maestro del material de partida para productos hemoderivados.

Para los productos hemoderivados se presentará como un anexo un expediente maestro del material de partida que incluirá como mínimo la siguiente información:

a) Identificación y direcciones de los establecimientos de sangre proveedores del material de partida, incluyendo cualquier subcontratista y cualquier sitio separado para el ensayo de las donaciones individuales, para cada establecimiento de Sangre, especificando el (los) tipo(s) de material de partida que provee y sus correspondientes especificaciones de calidad.

b) Detalles sobre la evaluación y aceptación de los proveedores del material de partida (establecimientos de Sangre) del listado.

c) Constancia de que los Establecimientos de Sangre son inspeccionados regularmente por la Autoridad Nacional de Control de Medicamentos y que los mismos se encuentran aprobados por ésta, mediante la verificación del cumplimiento de las regulaciones vigentes.

d) Información sobre auditorías realizadas por o en nombre del solicitante/titular del Registro Sanitario del producto y sobre cualquier certificación por otras organizaciones (nombre y frecuencia).

e) Para productos nacionales, copia del contrato patrón entre el fabricante y los establecimientos de Sangre (la información financiera puede excluirse). El fabricante de derivados sanguíneos certificará que los Establecimientos de Sangre que le suministran plasma han firmado el contrato o aportará evidencias de que el contrato ha sido firmado, debidamente avalado.

3.3. Para productos biológicos de importación puede aceptarse información resumida o menos detalladas de algunos de los aspectos descritos en 3.2.S. para ingrediente(s)

farmacéutico(s) activo(s) y 3.2.A. APÉNDICES, previo acuerdo y aprobación del CECMED.

No obstante el CECMED, basado en una evaluación de riesgo, podrá solicitar información complementaria, si considera que la entregada resulta insuficiente.

II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS QUE SE CLASIFICAN COMO CATEGORÍA C Y SON MULTIORIGEN, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

3.4. Para productos biológicos que se clasifican como categoría C y son multiorigen, de acuerdo a su grado de novedad, se establece que además de la información solicitada en este Módulo 3 B para ingrediente farmacéutico activo y producto terminado, debe presentarse la descrita en el apartado 5 Estudios de comparación de calidad de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos", vigente, emitido por el CECMED y se cumplimentará lo establecido en los mencionados requisitos en lo referente a calidad.

MÓDULO 4 B. INFORMACIÓN NO CLÍNICA.

4. Para las solicitudes de trámites de inscripción de productos biológicos en el Registro Sanitario del CECMED, debe presentarse la siguiente información no clínica:

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

4.1. Índice.

Se presentará el índice correspondiente a toda la documentación incluida en este módulo.

4.2. Información General.

El expediente no clínico del Módulo 4B estará 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 mostrarán las propiedades farmacológicas del producto cuantitativa y cualitativamente, en relación al uso propuesto para el humano y la potencial toxicidad o efectos indeseables que puedan ocurrir en las condiciones propuestas para su uso en humanos. En relación a los estudios de seguridad los principales objetivos son: identificar las dosis seguras para los futuros escalados de dosis en el humano, identificar los órganos dianas de toxicidad y la reversibilidad de este efecto tóxico e identificar los parámetros de seguridad para el monitoreo clínico.

Los diseños experimentales de los diferentes ensayos se ajustarán a alguna de las normativas aceptadas por el CECMED y que se encuentran debidamente establecidas en las guías de la OMS, la ICH, la EMA, la Organización para el Desarrollo Económico Cooperado, OECD por sus siglas en inglés y la FDA. Se declarará la normativa aplicada. Las desviaciones de los protocolos recomendados serán debidamente justificadas.

En los estudios de farmacología deberán considerarse los protocolos recomendados por los expertos en el tema e igualmente las modificaciones deben justificarse.

En los diseños de los estudios se tomarán en cuenta las recomendaciones para el proyecto no clínico destinadas a patologías específicas (osteoporosis, artritis reumatoide, otros) publicadas por la OMS y la ICH.

4.3. Aspectos Generales.

4.3.1. Instalación de Ensayo.

- a) Las instalaciones de Ensayo donde se realizan los estudios de farmacología de seguridad, farmacocinética y toxicología cumplirán con las Buenas Prácticas de Laboratorio no clínico. Esto es aplicable tanto a los estudios "*in vivo*" como "*in vitro*".
- b) Los estudios serán aprobados y supervisados por los Comités Institucionales para el Cuidado y Uso de los Animales y cumplirán las consideraciones éticas apropiadas, particularmente las relacionadas con el bienestar animal, la reducción del índice de severidad y el punto de terminación humanitario de los ensayos, los que deben realizarse cumpliendo las buenas prácticas vigentes.
- c) Se presentará información sobre la calidad higiénico sanitaria y origen de las especies animales utilizadas y los ensayos deben ser realizados cumpliendo las buenas prácticas vigentes.

4.3.2. 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 se corresponderán con las del producto propuesto para comercialización.
- b) Los estudios cinéticos y de seguridad se realizarán con el producto terminado con las mismas especificaciones y composición de la formulación que será comercializada.
- c) Excipientes y adyuvantes: Los excipientes usualmente se evalúan como parte de la sustancia de ensayo si estos son conocidos y poseen estudios que permitan su caracterización. En el caso de nuevos excipientes, estos serán evaluados independientemente. En los casos en que esto sea posible, podrán evaluarse introduciendo grupos controles con la administración exclusiva de nuevos adyuvantes o excipientes.

4.3.3. Diseños Experimentales.

4.3.3.1. Producto evaluado: Cada estudio presentado describirá el producto en estudio y las especificaciones de calidad establecidas para ese lote en particular y el nivel de impurezas y contaminantes presentes. En caso de productos que hayan presentado modificaciones durante el desarrollo del mismo, los diseños experimentales tomarán en cuenta la futura necesidad de realizar estudios de comparación y de introducir los controles que pudieran ser apropiados a estos fines. Se definirán claramente las dosis administradas, la vía de administración y el esquema de tratamiento y los criterios para la selección de cada uno de estos parámetros.

4.3.3.2. Sistemas de Ensayo “*in vitro*”.

- a) La actividad biológica se evaluará inicialmente utilizando ensayos “*in vitro*” para determinar cuáles efectos del producto están relacionados con la actividad farmacodinámica principal. Estos ensayos deben demostrar los criterios de calidad requeridos para estos sistemas.
- b) El uso de líneas celulares o cultivos primarios puede ser útil para examinar los efectos directos sobre el fenotipo celular y la proliferación.
- c) La selección de los sistemas “*in vitro*” se fundamentará bibliográficamente respaldando la relevancia del sistema propuesto en relación a la patofisiopatología de la enfermedad y el mecanismo de acción sugerido para la sustancia en estudio.
- d) Los estudios “*in vitro*” aportarán criterios para la selección de la especie animal relevante. Una variedad de técnicas (ej.: inmunoquímicas o ensayos funcionales) pueden ser utilizadas para identificar una especie relevante. El conocimiento de la distribución de epítope/receptor puede aportar gran comprensión de la potencial toxicidad “*in vivo*”.
- e) Se utilizarán sistemas “*in vitro*” provenientes de modelos animales y humanos y esta información permitirá conocer las similitudes y diferencias en las respuestas, así como discernir posibles diferencias en las consecuencias fisiológicas de la actividad farmacológica entre estas especies y el hombre.

4.3.3.3. Sistemas de Ensayo “*in vivo*”.

- a) Una especie relevante es aquella en la cual el material de ensayo es farmacológicamente activo debido a la expresión de un receptor o epítipo. El modelo es relevante en términos de la capacidad de responder farmacológicamente a la sustancia y tener consecuencias fisiológicas similares a aquellas esperadas en el humano. En los estudios presentados se justificará la especie seleccionada demostrando en qué medida ambos criterios se cumplimentan y las alternativas utilizadas para mejorar la predicción desde el punto de vista farmacodinámico.
- b) La relevancia del modelo animal en la evaluación de seguridad cumplirá además con disponer de Información previa suficiente de la especie utilizada que permita diferenciar las patologías espontáneas de la especie de las inducidas por el fármaco e identificar cuando los valores de las determinaciones realizadas están en el rango patológico.
- c) En algunos casos donde las consecuencias fisiológicas de la actividad farmacológica transcurre a través de vías biológicas y mediadores diferentes al humano y estas diferencias pueden enmascarar efectos adversos potenciales puede ser requerido el uso de animales transgénicos o de sintetizar moléculas específicas para el modelo animal conocido que representen más eficientemente las consecuencias fisiológicas de la exposición a la sustancia.
- d) Deberá considerarse la necesidad de evaluar comparativamente el efecto farmacodinámico y cinético de la sustancia en animales sanos y enfermos y valorar el impacto de estos resultados en la extrapolación de los resultados a los efectos del uso en la Fase Clínica I.
- e) Los estudios “*in vitro*” e “*in vivo*” realizados deben contribuir a la selección de biomarcadores de eficacia y toxicidad robustos para el desarrollo clínico del producto.
- f) Donde exista modelo animal de la enfermedad, que además sea relevante en relación a la especificidad de especie del producto, deberán mostrarse resultados relacionados con la eficacia experimental, influencia del proceso de enfermedad sobre la cinética del producto, esquemas de tratamiento y en lo posible identificar indicadores de eficacia y seguridad útiles para el seguimiento de los ensayos clínicos.
- g) En los casos donde no exista modelo animal relevante, se recomienda:
- el uso de animal transgénico relevante que exprese el receptor humano y éste tenga consecuencias fisiológicas similares al humano.
 - o el uso de proteína homóloga a la especie animal.
- h) Lista de tejidos a ser evaluados macroscópicamente y microscópicamente en los estudios de administración reiterada:
- Sitio de administración (si es relevante), masas tumorales y cualquier otra lesión detectada.
 - Lámina sanguínea.
 - Nódulos linfáticos (mesentérico y alguno periférico).
 - Glándulas mamarias.
 - Glándulas salivares (mandíbulas, parótida y sublingual).

- Músculo esquelético, piel y tejido subcutáneo.
- Esternón, médula o vértebra (incluyendo médula roja).
- Cerebro (con secciones coronales a tres niveles que incluyan cerebro, cerebelo y cisternas cerebrales). Glándula pituitaria.
- Timo, glándulas tiroideas y paratiroideas, glándulas adrenales.
- Laringe, tráquea, pulmones, bronquios y bronquiolos.
- Corazón, aorta.
- Lengua, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso (cuando sea relevante incluyendo la Placa de Peyer).
- Hígado, páncreas y bazo.
- Riñones y uréteres, vejiga urinaria.
- Próstata, testículo, epidídimo, vesículas seminales (roedores).
- Ovarios, útero con cérvix uterino y oviductos, vagina.
- Nervios periféricos, médula espinal.
- Ojos y nervios ópticos.
- Articulaciones con fragmento de hueso.

4.3.4. Consideraciones en relación a los estudios de carcinogenicidad para productos biológicos.

La necesidad para la evaluación del potencial carcinogénico debe considerar la población, la duración y preocupaciones inherentes al mecanismo de acción (inmunosupresores, factores de crecimiento). Los ensayos estándares de carcinogenicidad habitualmente son inapropiados y por tanto la estrategia de evaluación del potencial carcinogénico debe ser justificada en la documentación no clínica. Para todos los productos debe presentarse una valoración del riesgo de potencial carcinogénico.

4.3.4.1. Productos con esperado/probable potencial carcinogénico.

Si el peso de la evidencia respalda la preocupación del potencial carcinogénico debe declararse en la información del producto y aplicar las prácticas de manejo de riesgo.

4.3.4.2. Productos con potencial carcinogénico dudoso.

- a) Para productos donde hay insuficiente conocimiento acerca de las características y modo de acción en relación al potencial carcinogénico, se realizarán estudios que profundicen en los mecanismos de acción que sugieran relación con el potencial carcinogénico.

Productos que puedan tener el potencial de inducir proliferación de células transformadas y expansión clonal, serán evaluados con respecto a la expresión del receptor en células malignas y normales relevantes para la población clínica. Resultados positivos requerirán profundización en modelos animales apropiados y podrá ser necesario incorporar índices sensibles de proliferación celular en los estudios de toxicidad por administración reiterada.

4.3.4.3. El peso de la evidencia no sugiere potencial carcinogénico.

No son necesarios estudios adicionales.

4.3.5. Consideraciones en relación al desempeño reproductivo y la toxicología del desarrollo.

La necesidad de estudios reproductivos/toxicidad durante el desarrollo y evaluación postnatal depende del tipo de producto, población a la que va dirigida, indicación clínica, duración de los efectos farmacodinámicos, vida media de eliminación, capacidad potencial de inducir inmunosupresión e inmunotoxicidad en el neonato y mecanismo de acción. Se presentará como parte de la documentación la valoración sobre el posible efecto o no sobre la fertilidad, el desempeño del embarazo y el desarrollo neonatal.

- a) Productos con esperado/probable efectos adversos sobre la fertilidad, desempeño del embarazo y/o desarrollo postnatal.
 - Se aportarán los datos que ofrezcan una adecuada información para comunicar el riesgo. Si la información disponible es suficiente para fundamentar el riesgo, pueden no ser necesarios estudios adicionales.
- b) Productos con potencial dudoso de inducir efectos adversos sobre la fertilidad/desempeño del embarazo y desarrollo postnatal.
 - Los estudios pueden ser modificados basados en la comprensión de la especificidad de especie, la naturaleza del producto, el mecanismo de acción, inmunogenicidad, comportamiento farmacocinético y exposición embrio - fetal.
- c) Productos en los que no se esperan efectos adversos sobre la fertilidad, el desempeño del embarazo y desarrollo postnatal.
 - No se requerirán estudios de toxicidad sobre el área reproductiva.

4.4. Contenido.

Se incluirá una Tabla de Contenido, donde se aporte toda la lista de los reportes de estudios no clínicos que contiene el expediente. Se mantendrá el orden recomendado por ICH para los Resúmenes escritos.

4.5. Reportes de estudios No Clínicos individuales.

Cada estudio contendrá:

- a) Introducción: que tiene el objetivo de introducir al revisor en el producto farmacéutico y el uso clínico propuesto. Obligatoriamente incluirá 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, productos biológicos similares de referencia, sustancias individuales en la evaluación de productos biológicos con mezcla de IFAs), parámetros a evaluar. Análisis estadísticos y criterios para su selección.
- c) Resultados y Discusión: Descripción de los resultados. Se incluirán 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 será concreta y limitada fundamentalmente a los resultados obtenidos.

- d) Conclusiones: Las conclusiones estarán en correspondencia concretamente con los objetivos del estudio y a los resultados obtenidos.

4.6. Requisitos específicos por tipos de productos.

4.6.1. Productos biotecnológicos.

4.6.1.1. Documentación Farmacológica.

4.6.1.1.1. Efecto Farmacológico Principal.

a) Estudios “*in vitro*”.

- 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.
- Deben presentarse resultados comparativos entre humano y otras especies animales acerca de la afinidad del receptor al producto y los marcadores de actividad biológica resultante. Las diferencias encontradas deben ser discutidas en relación a la selección de la especie animal y el posible impacto para la extrapolación de resultados.
- Los datos disponibles deben ser capaces de aportar información acerca de la relación entre los rangos de dosis utilizados y la actividad biológica obtenida, así como explorar exposición a concentraciones del producto a partir de la cual no se obtiene respuesta adicional.
- Los estudios “*in vitro*” deben contribuir a la comprensión del mecanismo de acción relacionada con la actividad presuntamente terapéutica del producto. Los resultados 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.
- Los resultados de los ensayos de potencia y la descripción en detalle de los materiales y métodos deben ser incorporados a esta parte de la documentación.

b) Estudios “*in vivo*”.

- Debe ofrecerse justificación acerca de la selección del modelo animal basado en los resultados de la evaluación farmacológica provenientes de los estudios “*in vitro*”.
- Si se dispone de un modelo animal relevante, los datos presentados deben demostrar que la sustancia en estudio es capaz de inducir respuesta farmacológica relevante al objetivo clínico y la extrapolación debe considerar las posibles diferencias entre el humano y el modelo animal.
- Los resultados de los estudios “*in vivo*” deben aportar información sobre la racionalidad de la propuesta terapéutica, las dosis seleccionadas y los esquemas de administración propuestos para uso humano.

- Donde la relevancia de los resultados experimentales “in vitro” e “in vivo” lo permita, los efectos farmacodinámicos puede ser obtenidos a partir de los estudios de toxicología general.
- En los casos donde no exista modelo animal relevante, y se emplee un animal transgénico:
 - Se documentará la similitud con el humano en las consecuencias fisiológicas de la interacción del medicamento en estudio con el transgen, así como la evaluación del impacto de las posibles consecuencias para la extrapolación de alguna posible diferencia. Se recomienda introducir un grupo de dosis alta para evaluar el impacto del efecto farmacológico exagerado.
- En los casos donde se utilice proteína homóloga:
 - Se considerará que la calidad del producto y el nivel de contaminantes e impurezas debe permitir un nivel de comparabilidad de los resultados. Estudios “in vitro” comparando las respuestas de los productos con sus respectivos receptores y la comparación de las consecuencias fisiológicas de la administración del producto en el animal y el humano, contribuyen a la comprensión de los resultados experimentales y a valorar la relevancia de los estudios de seguridad utilizando la proteína homóloga.

4.6.1.1.2. Efectos farmacológicos secundarios.

- a) Se presentarán los resultados de la evaluación de los efectos farmacológicos secundarios y se discutirá su relevancia para el humano. Los estudios se realizarán en modelos animales relevantes y en estos casos se aceptará una sola especie. Estos resultados pueden obtenerse a través de los estudios farmacodinámicos, siempre que sean incluidos como parte del diseño del protocolo.
- b) La información puede obtenerse también a partir de los estudios de seguridad y ensayos clínicos. En este caso los resultados serán comentados en esta parte de la documentación.

4.6.1.1.3. Farmacología de Seguridad.

- a) Se presentarán resultados de su evaluación en modelos animales relevantes. Estudios en órganos aislados y en células y tejidos pueden resultar útiles para comprender el mecanismo de los efectos observados. Se aportará la valoración del impacto de estos resultados en el uso clínico propuesto.
- b) El monitoreo de la batería básica de ensayos de farmacología de seguridad puede incorporarse a los estudios de toxicidad e incluso, según las características del producto, podrá evaluarse en la fase clínica.

4.6.1.2. Documentación de Estudios Cinéticos.

- a) Se presentarán datos de absorción, distribución y excreción en modelos animales relevantes en dosis únicas y múltiples a dosis farmacológicas y toxicológicas. Estos datos podrán tomarse de los estudios farmacológicos y toxicológicos. La influencia de la unión a proteínas y anticuerpos en plasma será evaluada.
- b) Los estudios metabólicos habitualmente no son relevantes dada las características proteicas de estas moléculas.

- c) La respuesta farmacodinámica de los medicamentos biotecnológicos puede estar mediada por la liberación de otros productos y por tanto su respuesta biológica puede ser prolongada con respecto a su vida media en plasma sanguíneo. En estos casos se presentarán diseños experimentales y métodos de ensayo apropiados y la valoración de la relevancia de estos hallazgos.
- d) Se explorarán y discutirán las diferencias entre la unión de las proteínas al receptor, la captación tisular, la presencia de anticuerpos, diferencias farmacocinéticas entre animales sanos y modelos de la enfermedad, así como entre los modelos animales y el humano. Se presentará un análisis del impacto que pueden tener estas diferencias en la predictibilidad de los resultados experimentales para el humano y en la valoración de la extrapolación de la relación dosis - efecto.
- e) Los estudios cinéticos serán conducidos cumplimentando las Buenas Prácticas de Laboratorio y los criterios de calidad del ensayo. Particularmente se velará por la especificidad, sensibilidad y los riesgos de interferencia en las mediciones.

4.6.1.3. Documentación toxicológica.

Los resultados de la evaluación de seguridad procederán de modelos animales relevantes, en su defecto animales transgénicos o de animales tratados con proteínas homólogas.

Se considerará la utilización de modelos animales que reproduzcan la enfermedad humana, para evaluar el riesgo de promoción de la enfermedad e identificar y ratificar biomarcadores de seguridad útiles para el seguimiento de los ensayos clínicos.

- a) Toxicidad por dosis única: una especie relevante será suficiente.
- b) Toxicidad por administración reiterada:
 - Las dosis y el esquema de tratamiento tomarán en consideración los resultados de los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos. Se recomienda la evaluación toxicocinética en diferentes momentos durante la ejecución del ensayo de administración reiterada. Donde sea posible, los niveles de dosis aportarán información de la relación dosis-efecto y la determinación de la dosis de efectos tóxicos no observados (NOAEL).
 - El período de observación de los animales considerará la duración de los efectos farmacodinámicos. Los estudios tendrán una duración apropiada acorde al tiempo previsto de tratamiento. Períodos más cortos serán justificados.
- c) Antigenicidad: se incluirán resultados de la caracterización de la respuesta inmunogénica al producto si se genera, su influencia en la cinética y respuestas tóxicas del producto. La presencia de anticuerpos antimedicamento, no determinará la terminación del estudio a menos que se demuestre que la actividad farmacológica y toxicológica es inhibida por su presencia.
- d) Inmunotoxicidad: se presentarán estudios que evalúen el potencial inmunotóxico en los casos donde se promuevan efectos sobre el sistema inmune como parte del efecto farmacológico o respuesta inmunogénica a la proteína. La estrategia de evaluación será discutida, así como se incluirán

estudios de mecanismos de acción que permitan comprender la relevancia de los datos y el impacto para la clínica.

- e) Evaluación genotóxica: habitualmente no se requerirá.
- f) Evaluación carcinogénica: se considerará cuidadosamente, dependiendo de la duración del tratamiento, dosis, la población a tratar y la actividad biológica del producto (factores de crecimiento, inmunosupresores, insulinas genéticamente modificadas, etc.) y se presentará el peso de la evidencia para la clasificación de la capacidad del producto de inducir o no efecto carcinogénico. El proyecto no clínico para la evaluación del riesgo carcinogénico debe ser justificado y deben considerarse tanto los estudios “in vitro” y los modelos “in vivo” que sean relevantes para poder valorar la magnitud del riesgo. Deberá emitirse la correspondiente información para el manejo del riesgo.
- g) Evaluación del área reproductiva: dependerá de la indicación y población a la que está destinada al producto. La evaluación inmunotoxicológica de la progenie puede ser requerida para productos que modifiquen la respuesta inmunológica de forma prolongada. El proyecto no clínico para la evaluación del riesgo sobre la fertilidad, desempeño del embarazo y desarrollo postnatal debe ser justificado y deben considerarse cuidadosamente los modelos “in vivo” que sean relevantes para poder valorar la magnitud del riesgo. Deberá emitirse la correspondiente información para el manejo del riesgo.
- h) Tolerancia local: se presentarán resultados de la tolerancia local. Estos podrán provenir de los estudios de dosis únicas y repetidas.

4.6.2. Anticuerpos monoclonales.

4.6.2.1. Documentación farmacológica:

4.6.2.1.1. Efecto farmacológico principal.

- a) Se presentarán los resultados de la caracterización completa de las propiedades inmunológicas, incluida la especificidad, afinidad, constante de disociación del anticuerpo monoclonal con el antígeno relevante.
- b) El antígeno relevante se caracterizará en el modelo animal y se establecerán las diferencias con el humano en relación a número, afinidad y respuesta celular a la unión.
- c) Se caracterizarán otras acciones que contribuyan al efecto farmacológico deseado y sus respectivas relaciones dosis-efecto (apoptosis, lisis mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos, ADCC, efectos tumoricidas, etc.).
- d) Se presentarán resultados de la duración de los efectos farmacodinámicos y de las modificaciones del comportamiento en las administraciones repetidas a diferentes dosis.
- e) Los estudios “in vivo”, incluirán modelos de la enfermedad humana y los esquemas de tratamiento serán fundamentados a partir de estos resultados. Los parámetros para medir el efecto farmacológico, serán en lo posible representativos de los parámetros para medir eficacia en humanos. El monitoreo de parámetros bioquímicos, hematológicos e histológicos aportará informaciones útiles en la valoración de la seguridad al uso del

producto. Considerando que en muchos casos se trata de enfermedades debilitantes y graves, se tendrá en cuenta la valoración del punto final y protección del animal en los experimentos.

- f) Los datos sobre la cinética en modelos de la enfermedad tras administración única y reiterada serán obtenidos a partir de estos estudios.

4.6.2.1.2. Efecto farmacológico secundario y farmacología de seguridad.

a) Reactividad cruzada.

La evaluación de la reactividad cruzada del anticuerpo monoclonal propuesto para uso humano se realizará aplicando procedimientos inmunohistoquímicos o inmunocitoquímicos apropiados.

- La validación del método de procesamiento de las células y tejidos demostrará que no afecta al antígeno diana.
- Las muestras corresponderán a muestras quirúrgicas frescas. Se aceptarán muestras procedentes de cadáveres si se demuestra que poseen un adecuado nivel de conservación. Las muestras se tomarán como mínimo de tres donantes no relacionados.
- Se evaluarán diferentes concentraciones del anticuerpo y se utilizarán otros anticuerpos como controles positivos y negativos.
- La comparación de la reactividad cruzada de células y tejidos de diferentes animales será la base de la justificación del modelo animal relevante.
- Los estudios “*in vivo*” tomarán en consideración los resultados farmacocinéticos en su diseño.
- La reactividad cruzada con tejidos humanos no diana requerirá estudios “*in vivo*” en modelos animales, para determinar el impacto de estos efectos en las condiciones de uso particularmente en casos de inmunocombinados citotóxicos o anticuerpos con actividad ADCC, mediante estudios en más de una especie y diferentes niveles de dosis. Este riesgo será vigilado durante los ensayos clínicos.

b) Inmunogenicidad.

- La evaluación de inmunogenicidad se requerirá para los anticuerpos monoclonales.
- Las especificaciones de calidad en relación a las impurezas (provenientes de células, medios, etc.) y productos relacionados (fragmentos, agregados, etc.) se determinará mediante la demostración de que en los límites de aceptación estos no actúan como inmunógenos o adyuvantes.
- Si se detecta inmunogenicidad, se aportarán datos de su caracterización: duración de la respuesta inmunogénica, comportamiento ante las administraciones repetidas, particularidades de la respuesta inmune, duración, capacidad neutralizante de los anticuerpos generados, influencia sobre los parámetros cinéticos.

c) Farmacología de Seguridad.

- Los resultados de la evaluación podrán provenir de los estudios de farmacología y toxicología, e incluso de los ensayos clínicos y serán reflejados en esta parte de la documentación.
- Las células y tejidos que muestren reactividad cruzada, serán objeto de evaluaciones cuidadosas, por lo que el diseño de la evaluación de farmacología de seguridad se realizará en un análisis caso a caso.

4.6.2.2.Documentación de Estudios Cinéticos.

- a) Se presentarán resultados de la cinética del anticuerpo monoclonal, tras administración única y reiterada y a dosis farmacológicas (farmacocinética) y tóxicas (toxicocinética). Si el anticuerpo genera respuesta inmunogénica, se evaluará su influencia sobre los parámetros cinéticos. Estos datos podrán obtenerse de los estudios de administración reiterada.
- b) Se valorará en el caso de antígenos tumorales, las modificaciones cinéticas debido a la retención en las masas tumorales mediante la evaluación en modelos de enfermedad.

4.6.2.3.Documentación Toxicológica.

El modelo animal relevante para anticuerpos monoclonales expresará el epítipo deseado y mostrará un patrón similar de reactividad cruzada. Una especie animal no relevante, pero que evidencie un patrón similar de reactividad cruzada, será útil para la evaluación de toxicidad. Se considerará la evaluación cuidadosa de los aspectos funcionales y orgánicos de los sistemas cuyos tejidos presentan reactividad cruzada. Cuando exista un modelo relevante, será suficiente la evaluación en una sola especie.

- a) Toxicidad por administración de dosis única.
Resultados de la exposición a altas dosis. Podrán considerarse periodos de observación más prolongados en grupos satélites.
- b) Toxicidad por administración reiterada.
 - El diseño respetará las normativas establecidas en relación al número de animales, los parámetros de evaluación, etc. El esquema de tratamiento será lo más cercano posible al propuesto para uso humano y la dosis más alta evidenciará efectos tóxicos.
 - Los sistemas que posean tejidos con reactividad cruzada, serán objeto de una cuidadosa evaluación funcional y morfológica.
 - Los grupos satélites para evaluar recuperación de las lesiones, tendrán en cuenta la duración del efecto farmacodinámico después de la administración.
- c) Genotoxicidad: Habitualmente no son requeridos.
- d) Estudios de la reproducción y el desarrollo.
 - Dependerá de la población a tratar. En caso de anticuerpos que induzcan inmunodepresión o lesiones en células madres, estos parámetros serán evaluados en la progenie. Estos estudios se presentarán en el momento de la solicitud de licenciamiento del producto.
 - De acuerdo a la población masculina susceptible del tratamiento y particularmente si las gónadas masculinas quedan expuestas al anticuerpo se valorarán los estudios de fertilidad previo al inicio de la Fase Clínica III.

- En términos generales deberá hacerse una valoración del riesgo del potencial del anticuerpo monoclonal de afectar la fertilidad, el desempeño del embarazo y el desarrollo peri y postnatal.

4.6.2.4. Evaluación no clínica de inmunoconjugados.

- a) La estabilidad de los inmunoconjugados debe ser testada “*in vivo*”:
 - Los componentes individuales del inmunoconjugado se medirán durante los estudios farmacocinéticos y de distribución tisular y se compararán con la distribución del anticuerpo no conjugado.
 - Los tejidos diana de los diferentes componentes y la toxicidad potencial que pueden causar será establecida.
- b) Se aportará información del perfil de toxicidad de cada componente para los inmunoconjugados que contienen radionúclidos, toxinas o medicamentos y se describirá adecuadamente la incidencia y severidad de los posibles efectos adversos. Dependiendo de la naturaleza de los componentes y de la estabilidad del inmunoconjugado podrán requerirse estudios independientes de los componentes.
- c) Los estudios de los inmunoconjugados serán realizados en especies con el antígeno relevante y modelo animal de la enfermedad.
- d) Los estudios de toxicidad de la toxina libre o del radionúclido podrán realizarse en diferentes especies.
- e) Para los inmunoconjugados que contienen radionúclidos:
 - Los datos del estudio de biodistribución en animales respaldará la estimación de dosis inicial para el humano.
 - Se utilizarán modelos animales que expresen el antígeno diana. Es posible que con el uso de los modelos animales sean revelados antígenos silentes o tejidos con expresión antigénica, o biodistribución o toxicidad inesperada.
 - Los modelos de xenotrasplante se requerirán para evaluar el marcaje de los tejidos diana y los problemas de distribución de radioinmunoconjugado.
 - Se identificarán las áreas de reactividad cruzada con tejidos normales.
 - El número de animales estudiados será adecuado para evaluar el estimado de dosis de radiación con un aceptable coeficiente de radiación (usualmente menor del 20 %).
 - Se presentará el metabolismo completo de la dosis total de radioactividad administrada, con un número adecuado de puntos de determinación (tiempos) para establecer la fase temprana y tardía de eliminación.
 - La estabilidad “*in vitro*” de los radioinmunoconjugados se testará por incubación en suero o plasma. Se estimará el porcentaje de radioactividad en las 3 especies esperadas; isótopo libre, inmunoconjugado y sustancias no relacionadas con el anticuerpo monoclonal. Los métodos para tales determinaciones serán presentados.

4.6.3. Vacunas.

4.6.3.1. Efecto Farmacológico.

4.6.3.1.1. Efecto Farmacológico Principal.

a) Inmunogenicidad:

- La evaluación de inmunogenicidad representa el efecto farmacodinámico principal para las vacunas. La evaluación se realizará en un modelo animal relevante, con diferentes niveles de dosis que permitan identificar la relación dosis –respuesta y la duración de la respuesta.
 - Los estudios de inmunogenicidad evaluarán la respuesta inmune relevante, respuesta inmune humoral y celular, evaluación del rango de seroconversión, títulos de anticuerpos, inmunidad mediada por células, calidad de los anticuerpos generados (capacidad de neutralización, opsonización, bactericida, etc.).
 - En los casos donde las vacunas contengan más de un antígeno, cada uno será evaluado en el modelo animal que corresponda, administrando la vacuna combinada frente a un grupo control con el antígeno único.
 - La selección de las dosis, esquema de vacunación y dosis de refuerzo se justificarán sobre la base de estos resultados.
- b) Prueba de Reto: La descripción de los ensayos de reto y sus resultados se presentarán y discutirán como parte de la documentación de la eficiencia de la respuesta inmunogénica generada. Se justificará el modelo animal, la selección del material del reto y el sistema de ensayo.
- c) Ensayo de Potencia: A pesar de que el ensayo de potencia se considera dentro de las especificaciones de calidad y que en muchas ocasiones no representa el mecanismo de acción de la vacuna, la información se incluirá también en la documentación no clínica.

4.6.3.1.2. Efectos farmacodinámicos secundarios.

En los estudios de inmunogenicidad y reto se buscarán los posibles efectos farmacodinámicos secundarios (precipitación de complejos inmunes, respuesta humoral mediada por células contra determinantes antigénicos del hospedero humano como consecuencia del mimetismo molecular), que pudieran aparecer como consecuencia de la respuesta inmunogénica y la evaluación del mecanismo de acción se considerará caso a caso.

4.6.3.1.3. Farmacología de seguridad.

Puede evaluarse como parte de los estudios de inmunogenicidad o toxicología general.

4.6.3.2. Estudios Cinéticos.

Usualmente no se requerirán.

4.6.3.3. Documentación Toxicológica.

a) Toxicidad por administración única.

- No se requerirá la determinación de dosis letales.
- Pueden realizarse estudios pilotos de dosis respuesta para determinar cuál dosis induce la mayor producción de anticuerpos en el modelo animal. Se considerarán los aspectos éticos en relación al volumen y si es necesario distribuir el volumen total de la dosis administrando en diferentes sitios a la vez. Se determinará el factor entre la dosis del animal y el humano.

- b) Toxicidad por administración reiterada.
- Se justificará el esquema de tratamiento para la evaluación de toxicidad por administración reiterada. Se recomienda tomar en cuenta los resultados del ensayo de inmunogenicidad. Puede considerarse la reducción de los períodos entre dosis. Y es conveniente adicionar una dosis más de vacunación a la prevista para el humano. No se recomienda la administración diaria de la vacuna.
 - La evaluación de los efectos tóxicos considerará el sitio de administración de la vacuna. Por ejemplo los estudios histopatológicos considerarán el tejido linfático en contacto con el sitio donde se aplicó la dosis más alta. Se incluirán en estos sitios las Placas de Peyer y nódulos linfáticos mesentéricos de ser administrado el producto de forma oral; el tejido linfoide y bronquios asociados (BALT) si es administrado por inhalación; los tejidos linfoides nasal asociados (NALT) para los que son administrados por vía nasal (si es posible) y en los administrados por vía parenteral, se analizarán los nódulos linfáticos proximales al sitio de administración.
 - Si se observan efectos tóxicos asociados a una ruta en particular, se incluirán estudios de toxicología independientes administrando la vacuna por vías más biodisponibles para maximizar el espectro de la toxicidad del producto.
- c) Tolerancia local: puede incluirse como parte de los estudios de inmunogenicidad o toxicología.
- d) Genotoxicidad: usualmente no requerida; se considerarán caso a caso las vacunas génicas.
- e) Carcinogenicidad:
- Usualmente no requerida. Se considerará caso a caso el potencial de las vacunas génicas para inducir carcinogenicidad.
 - La evaluación del área reproductiva dependerá de la indicación y población a la que está destinada al producto. La evaluación inmunotoxicológica de la progenie puede requerirse para productos que modifiquen la respuesta inmunológica de forma prolongada. El proyecto no clínico para la evaluación del riesgo sobre la fertilidad, desempeño del embarazo y desarrollo postnatal se justificará y se considerarán cuidadosamente los modelos “in vivo” que sean relevantes para valorar la magnitud del riesgo. Se incluirá la información correspondiente para el manejo del riesgo.

4.6.4. Productos para Terapia Génica.

Consideraciones Generales relativas a este tipo de productos.

A las consideraciones generales establecidas en el punto 4.2 acerca de los objetivos de la evaluación no clínica, para los productos relacionados particularmente con la terapia génica, esta evaluación establecerá la racionalidad biológica, la factibilidad y seguridad del producto por la vía de administración propuesta, respaldará la elegibilidad de los pacientes e identificará los riesgos potenciales para el público en general, el personal relacionado con la administración del tratamiento, los miembros de la familia y las personas con contactos cercanos e íntimos.

4.6.4.1. Información sobre el producto evaluado.

Por las características de este tipo de producto, la formulación empleada en cada estudio no clínico se describirá con toda la información requerida, para poder establecer la comparabilidad de las formulaciones utilizadas a lo largo del desarrollo del producto.

a) Estructura del plásmido y justificación de la selección de los componentes.

- Pureza. Descripción de los contaminantes y concentración. Justificación de la aceptación de los límites.
- Fortaleza. Resultados de los estudios que determinan las dosis terapéuticas y tóxica. Resultados de los estudios que relacionan la dosis de plásmido administrado con la dosis de transgen expresado.
- Estabilidad “in vivo”. Transducción de genes. Transducción de genes defectuosos.

b) Características del vector viral.

- Información de la literatura y evaluación experimental del vector viral, que permita su caracterización.
- Métodos de ensayo para la caracterización del vector viral.
- Patogenicidad.
- Dosis del virus.

4.6.4.2. Documentación Farmacológica.

A la información solicitada en el punto 4.3.3.3, en relación al modelo animal relevante se considerará además, la susceptibilidad /tolerancia a la infección/replicación de bacterias o virus contenidos en el vector, la tolerancia inmune al producto en sí o al producto expresado por el gen, factibilidad del modelo animal para utilizar la vía de administración o el uso de dispositivos de liberación del producto.

- a) Los estudios “*in vitro*” contribuirán a la comprensión del mecanismo de acción del producto del transgen, permitiendo la identificación de mediadores de importancia biológica en la comprensión de los efectos farmacodinámicos y efectos tóxicos.
- b) Los estudios “*in vivo*” considerarán en la selección del modelo animal, la especificidad de especie del producto del transgen y la patología clínica a tratar.
- c) Se recomienda realizar estudios “*in vivo*” con modelos animales de la enfermedad y considerar la coherencia de los diseños experimentales particularmente si:
 - la evaluación de eficacia no depende de marcadores diferidos de eficacia, sino exclusivamente de la respuesta clínica,
 - se trata de validar marcadores diferidos de eficacia,
 - la respuesta biológica (farmacológica o tóxica) depende de mediadores que se generan en el proceso patológico o como consecuencia del producto sobre la patofisiología de la enfermedad.

4.6.4.2.1. Efecto Farmacológico principal.

- a) Se presentarán estudios “*in vitro*” e “*in vivo*” que demuestren la actividad biológica esperada de los productos del transgen.
 - Relación dosis-efecto; duración del efecto farmacodinámico tras administración única y múltiple; período de latencia; influencia de la administración de nuevas dosis de plásmido sobre la actividad biológica.
 - Tropismo celular; detección del transgen en células y tejidos dianas.
 - Mecanismo de acción del efecto farmacológico principal; identificación de mediadores de la respuesta biológica.
- b) En los estudios farmacológicos realizados en modelos animales de la enfermedad, es conveniente la adición de parámetros de evaluación hematológica, bioquímica y anatomopatológica.

4.6.4.2.2. Efectos farmacológicos secundarios.

- a) Efectos farmacológicos no deseados asociados al plásmido o sus productos. Relación dosis efecto.
- b) Tropismo celular no deseado. Presencia del plásmido en tejidos no deseados.
- c) Efectos farmacológicos y relación - dosis efecto de productos defectuosos del transgen. Caracterización de la influencia sobre el producto esperado del transgen (antagonismos, adición, inhibición, sinergismo).
- d) Efectos farmacológicos asociados a la liberación de mediadores como parte del mecanismo de acción o de la construcción del plásmido (citoquinas, fragmentos del vector viral, resistencia a antibióticos).
- e) Inmunogenicidad: se presentarán resultados que evalúen la capacidad inmunogénica del plásmido y el producto del plásmido o productos modificados consecuencia de la traducción de genes defectuosos. En caso de respuesta inmunogénica, se evaluará su impacto sobre la actividad biológica y las implicaciones inmunotoxicológicas que pudieran derivarse.

4.6.4.2.3. Farmacología de Seguridad.

- a) El diseño de la evaluación de farmacología de seguridad tendrá en cuenta los efectos derivados del transgen en tejidos no dianas, los efectos farmacodinámicos asociados al efecto deseado del producto del transgen y los efectos asociados a los otros componentes del plásmido.
- b) En los casos donde sea posible, los datos de la evaluación de farmacología de seguridad pueden obtenerse de los estudios de administración única y múltiple de farmacología y toxicología e incluso a partir de los ensayos clínicos. La descripción e interpretación de los resultados se presentará en esta parte de la documentación.

4.6.4.3. Documentación de Estudios Cinéticos.

- a) Cinética del gen administrado: Biodistribución del plásmido en células dianas y no dianas. Tiempo de residencia del plásmido. Presencia en tejidos del sistema reproductor.
- b) Cinética de la expresión del gen: Tiempo de latencia y vida media del producto del transgen. En caso donde el producto del transgen promueva la liberación de otros mediadores, será conveniente la presentación de la cinética de estos mediadores.

- c) Cinética de la respuesta inmune: En los casos en que se haya detectado inmunogenicidad, la cinética de la respuesta inmune, el impacto sobre la vida media del plásmido o el producto del plásmido, así como el comportamiento frente a las reinmunizaciones serán consideradas. Este resultado puede obtenerse de los estudios de toxicología.

En los casos donde la enfermedad determine diferencias en la biodistribución del producto o su cinética (tropismo celular, reconocimiento de epítopes específicos) o en el comportamiento de la liberación de mediadores, se considerará la utilización de modelos animales de la enfermedad para la evaluación cinética.

4.6.4.4. Documentación Toxicológica.

- a) Toxicidad por administración única: se presentarán resultados que evalúen el comportamiento de dosis suficientemente altas respecto a la dosis terapéutica.
- b) Estudio exploratorio de dosis: se justificará la selección de las dosis para los estudios de toxicología, sobre la base de los resultados de estudios exploratorios de dosis.
- c) Toxicidad por administración reiterada.
- La evaluación de administraciones múltiples reproducirá en lo posible el esquema de tratamiento propuesto para el humano más una dosis adicional. Se tendrá en consideración la utilización de modelos animales de la enfermedad humana, particularmente si los estudios cinéticos demostraron cambios importantes en la cinética del producto o de los mediadores de la actividad farmacológica. Los estudios cumplimentarán las normativas establecidas para este tipo de evaluación.
 - Se requerirán parámetros adicionales específicos en dependencia del producto usado o de la población de pacientes a la que va dirigido, por ejemplo, evaluación del comportamiento, examen neurológico y oftalmológico, evaluación cardiovascular, presencia de crecimiento anormal o tumores e incluso, estudios histopatológicos especializados, particularmente ante la sospecha o evidencia de alteraciones funcionales de algún sistema.
 - Los grupos satélites considerarán en su período de observación el tiempo de persistencia del vector y de los efectos farmacodinámicos asociados a los productos del plásmido. Se considerarán las características del producto en relación al potencial de inducir respuestas retardadas.
 - Infección persistente/enfermedad crónica progresiva. De acuerdo a las características del vector, la actividad farmacodinámica del producto y la enfermedad a tratar se descartará experimentalmente el riesgo de progresión de la enfermedad o de infección persistente derivada del vector viral.
 - Efectos adversos consecuencias de la transducción de genes defectuosos. El impacto de la transducción de genes defectuosos en la seguridad del uso del producto.
 - Se evaluarán los efectos de la coadministración de genes para la expresión de citoquinas.
 - Citotoxicidad: se presentarán resultados de la evaluación de efectos citotóxicos como consecuencia del vector viral o de las características del producto del plásmido si procede.

- d) Inmunogenicidad e inmunotoxicidad: se presentarán estudios que exploren estos riesgos a menos que la preocupación sea razonablemente excluida a partir de la información disponible.
 - Tolerancia.
 - Reacciones autoinmunes inducción de anticuerpos anti-DNA.
 - Inmunosupresión generalizada.
 - Inflamación crónica.
 - Autoinmunidad.
- e) Efectos sobre el área reproductiva: se considerará si el producto está destinado a pacientes con posibilidades de procrear. Particularmente importante son estos estudios si se detecta el vector en los tejidos reproductivos y más aún, si el tiempo de residencia en el mismo es largo o existe el riesgo de inserción en el DNA del hospedero.
 - Los estudios evaluarán todo el ciclo reproductivo y el impacto sobre la fertilidad.
 - Se evaluará la presencia del gen o sus productos en la progenie.
 - Estos estudios no se requerirán si la población a tratar no está en edad fértil y si se demuestra que el plásmido no alcanza los tejidos reproductivos.
- f) Genotoxicidad: no son requeridos. No obstante, se solicitará este tipo de resultados en dependencia de las impurezas presentes en el producto o sus sistemas de liberación o componentes de la formulación.
- g) Carcinogenicidad:
 - Integración del gen. Se presentarán resultados que evalúen el riesgo de integración del gen y las consecuencias de su inserción.
 - Inducción tumoral. A menos que el riesgo de inducción tumoral sea razonablemente excluido, se presentarán estudios que evalúen el potencial de inducción tumoral (ensayo de malignización de líneas celulares en ratones desnudos, ensayo de oncogenicidad del DNA celular en fibroblastos de embriones de ratas mediante estudios, test de tumorigenicidad en ratones desnudos mediante inoculación subcutánea, etc.).
- h) Tolerancia local: se evaluará la tolerancia local y la persistencia del plásmido en el sitio de inoculación, así como la resolución de las lesiones locales. Estos resultados pueden obtenerse de los estudios farmacológicos y toxicológicos.

4.6.5. Nuevos excipientes.

- a) Los nuevos excipientes requieren de evaluación no clínica que demuestre que en las cantidades administradas no interfieren con la efectividad de la preparación y su uso es seguro.
- b) Por cuanto el CECMED no registra los excipientes independientes, sino como parte de una formulación, la evaluación no clínica del producto en trámite, debe contener la documentación no clínica del excipiente cuando éste es novedoso y debe ir acompañada de la evaluación de la formulación.
- c) Deben presentarse resultados que evalúen posibles diferencias introducidas por el excipiente en la biodisponibilidad del producto y su perfil de toxicidad. En

estos casos debe presentarse las consideraciones que justifiquen el uso del excipiente.

4.6.5.1. Farmacología de seguridad.

- a) Se presentarán los resultados de batería estándar de ensayo acorde a la guía S7A, *Guidance: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals* de ICH. Estos estudios pueden realizarse independientemente o ser parte de los estudios de toxicología.
- b) Si el excipiente mostrara ser farmacológicamente activo, se presentarán los resultados de la caracterización de esta actividad y su influencia sobre la actividad terapéutica esperada del ingrediente farmacéutico activo.

4.6.5.2. Evaluación toxicológica.

- a) Evaluación de tolerancia local por la vía de administración propuesta.
 - De los productos destinados a la administración tópica y oftálmica se presentarán los resultados de la evaluación de irritabilidad oftálmica.
 - En caso de presentarse alteraciones en la tolerancia local, se presentarán los resultados de la evaluación de la unión a proteínas.
- b) Sensibilización: se presentarán los resultados de la evaluación de sensibilización, ya sea en el ensayo de maximización en curieles o el ensayo del nódulo linfático local en ratones.
- c) En caso de observarse exposición sistémica del producto o sus metabolitos, a partir de la aplicación en pacientes tratados con la máxima dosis, se incluirán estudios de toxicidad para vía oral o parenteral.
- d) Fototoxicidad: se recomienda la valoración de la necesidad de los estudios de fotoseguridad. Las omisiones serán justificadas.

4.6.5.3. Excipientes con propuesta de uso clínico máximo de 14 días.

- a) Toxicidad aguda: se presentarán los resultados de la evaluación en una especie roedora y otra no roedora, administrado por la vía propuesta para el humano. En los casos apropiados son aceptables los datos provenientes de estudios de escalado de dosis acorde a la guía M3 (R2) *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals* de ICH.
- b) Toxicidad por administración reiterada: se presentarán los resultados correspondientes a una especie roedora y una especie no roedora, de un mes de duración por la vía de administración propuesta para el humano. Los estudios presentarán los datos de patología clínica, histopatología y estudios toxicocinéticos.

Si este estudio se realiza con la máxima dosis límite (2 g/Kg ó 2 % de la dieta) y no se reportan signos de toxicidad, los estudios agudos podrán omitirse.

- c) Genotoxicidad: se presentarán los resultados de la batería estándar acorde a lo establecido en la guía S2 (R1) *Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human* de ICH.

- d) Estudios cinéticos: se realizarán estudios cinéticos a las dosis relacionadas con la administración clínica (farmacocinética) y a dosis elevadas (toxicocinética). Estos últimos pueden ser parte de los estudios de toxicología.
- e) Estudios de la reproducción: los resultados presentados evaluarán el potencial de afectar la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano hasta la implantación, teratogénesis en una especie roedora y otra no roedora y los efectos en el desarrollo pre y post-natal. Se aplicarán las condiciones establecidas en la guía S5 (R2) Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility de ICH en el diseño de los protocolos.

4.6.5.4. Excipientes con un uso clínico propuesto de una duración entre 14 días y 90 días consecutivos.

- a) A los requerimientos previos se añadirán los resultados de estudios de administración reiterada de 3 meses de duración en una especie roedora y una especie no roedora, por la vía propuesta para uso clínico.
- b) Los resultados incluirán los datos de toxicocinética, patología clínica e histopatología.

4.6.5.5. Excipientes con un uso clínico previsto de más de 90 días.

- a) Los estudios de 28 días y 3 meses pueden sustituirse por estudios de rangos de dosis que fundamenten la selección de dosis.
- b) A los estudios señalados previamente se agregarán los datos provenientes del estudio de toxicidad por administración repetida durante 6 meses en una especie roedora, por la ruta propuesta para uso clínico. Se presentarán los datos de toxicocinética, patología clínica e histopatología acorde a las normativas ICH.

Si el excipiente ha demostrado baja toxicidad, será suficiente con utilizar sólo la máxima dosis permisible (2 g/Kg o concentración del 2 % en la dieta) según sea el caso.

- c) Los resultados de estudios de toxicidad crónica: en una especie no roedora cumplimentando los requerimientos establecidos.
 - Si no detectaron efectos farmacológicos y toxicológicos en estudios previos, la evaluación de toxicidad crónica en especies no roedoras podrá obviarse.
 - Cuando se detecten efectos tóxicos en estudios de menor duración o en los estudios crónicos en roedores, la evaluación en no roedores se extenderá por un año.
- d) Carcinogénesis: se realizará una evaluación de la ponderación de riesgo. Si se considera riesgo potencial de inducir carcinogenicidad, se presentarán los resultados de estudios de carcinogenicidad acorde a los criterios establecidos en la guía S1A Need for carcinogenicity of studies for human pharmaceuticals de ICH.
 - Si se considera que los estudios de carcinogenicidad pueden omitirse, se presentará la justificación basada en el análisis de los resultados de genética toxicológica, ausencia de acumulación acorde a los datos cinéticos no clínicos y clínicos, resultados negativos en histopatología de los estudios crónicos y referencias de otros compuestos de la misma clase química.

- Datos negativos en estudios alternativos de carcinogenicidad añaden evidencias en la omisión de los estudios de carcinogenicidad.

4.6.5.6. Excipientes propuestos para uso tópico o pulmonar:

- a) Los datos a presentar para excipientes destinados al uso tópico (dérmico, intranasal, oftálmico, rectal o vaginal) o uso pulmonar incluirán los resultados establecidos en las secciones previas considerando el tiempo propuesto y la vía de administración de uso clínico. La evaluación se realizará con la formulación propuesta para ser comercializada y por la vía propuesta para uso clínico.
- La evaluación histopatológica considerará las características de los tejidos a procesar.
 - Para los excipientes destinados a formar parte de medicamentos de uso pulmonar, se evaluará la capacidad de inducir fibrosis o afectar la función pulmonar.
 - Se incluirán grupos satélites que permitan evaluar efectos tóxicos tardíos.

4.6.5.7. Excipientes propuestos para uso inyectable.

- a) Se presentarán datos de estudio de hemólisis “*in vitro*”, a la concentración propuesta para uso clínico que evalúe su potencial de inducir hemólisis.
- b) Si en los estudios de administración reiterada o tolerancia local se aprecia daño muscular, se presentarán los resultados de la determinación de creatinin-kinasa circulante. Estos datos incluirán estudios realizados con la concentración propuesta para uso humano.

4.6.6. Nuevos adyuvantes.

- a) De los nuevos adyuvantes diseñados para una vacuna en particular, destinada a la prevención de enfermedades infecciosas, se presentará la evaluación no clínica del adyuvante asociada a la evaluación no clínica de la vacuna y acorde a los requerimientos de seguridad de dicha vacuna.
- b) En este contexto los datos requeridos son:
 - Toxicidad a dosis repetida acorde a los requerimientos de la vacuna.
 - Toxicidad reproductiva, excluyendo los estudios de fertilidad.
 - Genotoxicidad si es relevante de acuerdo al adyuvante.
 - Tolerancia local, acorde a los requerimientos de la vacuna.
 - Farmacología de seguridad acorde a las necesidades definidas para la vacuna.
 - Evaluación inmunológica e inmunotoxicológica acorde a las características de los componentes de la formulación y las respuestas biológicas que promueven.
 - No se requerirán estudios agudos, ni cinéticos, ni estudios de carcinogenicidad.
- c) Los requisitos que se establecen a continuación definen los datos que serán presentados y consideran los adyuvantes destinados a formar parte de formulaciones de diferentes vacunas y adyuvantes para vacunas terapéuticas.

4.6.6.1. Efecto Farmacológico Principal: efectos sobre la respuesta inmune.

- a) La evaluación considerará resultados “*in vitro*” e “*in vivo*”. Los modelos animales serán relevantes para la evaluación del adyuvante y para la evaluación de la formulación.
- b) Se presentarán resultados que permitan identificar el mecanismo mediante el cual el adyuvante ejerce su acción (presentación del antígeno, optimización de la captación del antígeno, activación de células diana específicas, potenciación y modulación del sistema inmune).
- c) Se presentarán resultados de la relación dosis-respuesta. Estos datos estarán asociados al antígeno y serán la fundamentación de las relaciones de concentración entre ambos componentes.
- d) En caso de una vacuna previamente licenciada con otro adyuvante conocido, se presentarán estudios comparativos que justifiquen la sustitución.

4.6.6.2. Estudios cinéticos.

- a) Habitualmente no se requerirán.
- b) En algunos casos se valorará la necesidad de los estudios de biodistribución:
 - Necesidad de comprensión del modo de acción.
 - Adyuvantes que serán administrados por vía nasal, particularmente se evaluará su impacto sobre el sistema nervioso central.
 - Cuando los resultados de la evaluación de toxicidad sistémica demuestre implicación del sistema reticuloendotelial.

4.6.6.3. Estudios toxicológicos.

- a) El diseño de los estudios toxicológicos dependerá del uso propuesto para el adyuvante.
- b) En el caso de los adyuvantes diseñados para una vacuna en particular, la evaluación de toxicidad sistémica considerará el esquema de evaluación de la vacuna y se aceptarán datos provenientes de la evaluación de las vacunas, donde el grupo control con adyuvante aporte todos los datos requeridos.
- c) Para adyuvantes destinados al uso en vacunas terapéuticas, la evaluación considerará el tiempo propuesto para uso humano en el período de un año. Las dosis considerarán las propuestas para la formulación y la máxima dosis que induce efecto inmunomodulador. Estas dosis serán justificadas a partir de estudios exploratorios de dosis-efecto. El esquema de administración representará el esquema de vacunación propuesto para uso clínico.
 - Uso clínico de menos de 14 días: la duración de los estudios de administraciones múltiples será de 28 días.
 - Uso clínico entre 14 y 90 días: la duración de los estudios será de 90 días.
 - Uso clínico superior a los 90 días: la duración de los estudios será de 6 meses.
- d) Los estudios de toxicidad sistémica aportarán los datos requeridos para los estudios de toxicidad (observación clínica, estudios hematológicos, química clínica e histopatología). Atención especial se prestará a los órganos primarios y secundarios del sistema inmune (bazo, timo, médula ósea, nódulos linfáticos) y sitio de inyección.

4.6.6.4. Estudios de toxicidad de la reproducción.

- a) Son recomendables para vacunas que serán administradas en embarazadas y mujeres potencialmente embarazadas. Los datos pueden provenir de la evaluación de la vacuna.
 - b) Para vacunas terapéuticas donde esta posibilidad está excluida no se requerirá esta evaluación.
- 4.6.6.5. Genotoxicidad.
- a) Habitualmente no se requerirán para adyuvantes biológicos.
 - b) Para adyuvantes sintéticos se requerirán resultados de la batería estándar propuesta en la guía de genotoxicidad S6 (R1) *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals* de ICH.
- 4.6.6.6. Carcinogenicidad: se presentará la ponderación del riesgo de inducir carcinogenicidad.
- 4.6.6.7. Tolerancia local.
- a) Pueden tomarse los datos de tolerancia local obtenidos de los estudios de toxicidad sistémica, si estos aportan los datos requeridos para estos estudios, incluso pueden obtenerse de los estudios de evaluación de la vacuna en la formulación propuesta para uso humano.
 - b) La evaluación de la tolerancia de formulaciones propuestas para uso nasal considerará los efectos sobre el bulbo olfatorio. En caso de respuestas inflamatorias locales, se presentarán resultados provenientes de grupos satélites para evaluar reversibilidad.
 - c) La administración por vía oral considerará los efectos sobre el sistema inmune asociado al sistema digestivo. Particular atención se prestará al sistema reticuloendotelial hepático.
- 4.6.6.8. Evaluación del potencial de inducir hipersensibilidad y anafilaxia.
- a) Se evaluará el potencial del adyuvante de inducir hipersensibilidad en modelos apropiados. Las dosis estarán cercanas a las propuestas para el uso humano y que hayan demostrado capacidad de inducir respuesta. Pueden aceptarse resultados provenientes de la evaluación de la formulación vacunal.
 - b) Los adyuvantes que inducen incrementos en los niveles de IgE contra el antígeno se considerarán potencialmente propensos a la inducción de hipersensibilidad y anafilaxia.
- 4.6.6.9. Resultados de publicaciones.
- Se aceptarán los resultados provenientes de publicaciones, debiéndose tomar en consideración las recomendaciones establecidas en relación a la evaluación de calidad del artículo y comparabilidad con las sustancias objeto de trámite.
- 4.7. Requerimientos para la evaluación de efectos tóxicos particulares.
- 4.7.1. Evaluación del potencial inmunotóxico.
- a) Los nuevos productos serán sometidos a un escrutinio del potencial inmunotoxicológico a partir de los resultados de los estudios de toxicología general. En particular los productos biológicos, ya que como parte de su actividad farmacodinámica o por su capacidad de inducir anticuerpos pueden tener efectos inmunotoxicológicos indeseables. Especialmente susceptibles de presentar potencial inmunotoxicológico son los productos cuya actividad farmacológica está relacionada con la capacidad de inducir apoptosis, necrosis o tienen capacidad

de reconocimiento de receptores presentes también en tejidos del sistema inmune.

- b) En el caso de las vacunas la capacidad de los patógenos y de los determinantes antigénicos de la vacuna pueden mimetizar proteínas del hospedero e inducir autoinmunidad. En estos casos se vigilará el riesgo de autoinmunidad y se profundizará en estudios adicionales caso por caso.
- c) Se considerarán como signos de alerta los siguientes resultados en los estudios de seguridad:
 - Cambios hematológicos tales como leucocitopenia/leucocitosis, linfopenia/linfocitosis granulocitopenia/granulocitosis.
 - Alteraciones del peso de los órganos del sistema inmune o el patrón histológico propio de la especie. Precipitación de complejos inmunes.
 - Cambios en las globulinas séricas que ocurren sin explicación plausible.
 - Incidencia aumentada de infecciones.
 - Incidencia incrementada de lesiones pretumorales o tumorales, por encima de las esperadas para el modelo animal en ausencia de otras posibles causas, tales como efecto genotóxico, hormonal o inducción de enzimas hepáticas.
 - Inflamaciones articulares, manifestaciones artríticas.
- d) Estos efectos serán buscados activamente y discutidos en el contexto de los efectos farmacodinámicos y el mecanismo de acción del producto.
- e) La evaluación inmunotoxicológica de los productos biológicos requerirá una aproximación caso a caso y la aplicación de metodologías experimentales que permitan comprender el impacto de los efectos desde el punto de vista de los mecanismos de acción.

II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

- 4.8. Para los productos biológicos que se clasifican como categoría B, de acuerdo a su grado de novedad, se presentará:
 - 4.8.1. La información con los resúmenes de No clínica descrita en el Módulo 2 B.
 - 4.8.2. La información No clínica del Módulo 4 B que corresponda, de acuerdo al caso que se trate dentro de la categoría B.

III. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

- 4.9. Para productos biológicos que se clasifican como categoría 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 presentará lo siguiente:
 - 4.9.1. La información no clínica del Módulo 2 B íntegra.
- 4.10. Para productos biológicos que se clasifican como categoría C y son multiorigen, se presentará la siguiente información no clínica:

- 4.10.1. La descrita en el apartado de Información No Clínica de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos" vigentes emitidos por el CECMED, según sea el caso.
- 4.10.2. La magnitud y complejidad de esta información, dependerá del conocimiento existente sobre el Producto Biológico de Referencia (PBR), de la clasificación farmacológica, de la indicación terapéutica solicitada, así como de las diferencias detectadas durante la caracterización comparativa de los estudios analíticos con el PBR.

MÓDULO 5 B. INFORMACIÓN CLÍNICA.

5. Para las solicitudes de trámites de inscripción de productos biológicos en el Registro Sanitario del CECMED, debe presentarse la siguiente información clínica:

I. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA A, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

5.1. Índice.

Se presentará el índice correspondiente a toda la documentación incluida en este módulo.

5.2. Informes Finales de los Estudios Clínicos.

En este módulo se presentarán los informes finales de los estudios clínicos realizados y otros datos clínicos de interés y en su elaboración se tendrá en cuenta lo establecido en la "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 organización de la documentación relacionada con los informes finales de los estudios clínicos tendrá en cuenta los siguientes aspectos:

5.2.1. 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 aparecerá en una sola sesión.
- c) Donde existan múltiples objetivos, el estudio hará referencia cruzada en varias sesiones.
- d) Cuando no exista información disponible en una sesión, se declarará como "No Aplicable" o "Estudio no realizado".

5.2.2. Se presentará la siguiente información.

5.2.2.1. Tabla de Contenido.

5.2.2.2. Listado tabular de todos los ensayos clínicos.

5.2.2.3. Informes finales de los ensayos clínicos.

- a) Informes de estudios biofarmacéuticos:
 - Informes de BD.
 - Informes de estudios de BD comparativa y BE.
 - Informes de estudios de correlación in vitro/in vivo.
 - Informes de métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos.
 - Informes de estudios de Farmacocinética utilizando biomateriales humanos.
- b) Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas:
 - Informes de metabolismo hepático e interacción de medicamentos.
 - Informes de estudios utilizando otros biomateriales.
- c) Informes de estudios de Farmacocinética Humana (FC):
 - Informes de estudios de FC y tolerabilidad inicial en sujetos sanos.

- Informes de estudios de FC y tolerabilidad inicial en pacientes.
 - Informes de estudios de FC en factores intrínsecos.
 - Informes de estudios de FC en factores extrínsecos.
 - Informes de estudios de FC en la población.
- d) Informes de estudios de Farmacodinamia en Humanos (FD):
- Informes de estudios de FD relación FC/FD en sujetos sanos.
 - Informes de estudios de FD relación FC/FD en pacientes.
- e) Informes de estudios de Eficacia y Seguridad:
- Informes de estudios clínicos controlados relacionados con la indicación propuesta.
 - Informes de estudios clínicos no controlados.
 - Informes de análisis de datos de más de un estudio.
 - Informes de otros estudios clínicos.
- f) Informe de experiencia postcomercialización.
- g) Listado de CRD y pacientes individuales.

II. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA B, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

5.3. Para los productos biológicos que se clasifican como categoría B de acuerdo a su grado de novedad, se presentará:

5.3.1. La información con los resúmenes de clínica descrita en el Módulo 2 B.

5.3.2. La información clínica que corresponda del Módulo 5 B, de acuerdo al caso que se trate dentro de los productos de categoría B.

5.3.3. 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.

III. PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS CATEGORÍA C, DE ACUERDO A SU GRADO DE NOVEDAD.

5.4. Para productos biológicos que se clasifican como categoría 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 lo siguiente:

5.4.1. La información clínica descrita en el Módulo 2 B y en el punto 5.2 Informes Finales de los Estudios Clínicos (5.2.1. y 5.2.2.) de este Módulo 5 B.

5.4.2. La información de vigilancia post-comercialización siguiente:

- 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.
- 5.5. Para productos biológicos que se clasifican como categoría C y son multiorigen, se presentará la siguiente información clínica:
- 5.5.1. La descrita en el apartado de Información Clínica de los "Requisitos para el registro de productos biológicos conocidos" vigentes, emitido por el CECMED, según sea el caso.
 - 5.5.2. La magnitud y complejidad de esta información, dependerá del conocimiento existente sobre el Producto Biológico de Referencia (PBR), de la clasificación farmacológica, de la indicación terapéutica solicitada, así como de las diferencias detectadas durante la caracterización comparativa de los estudios analíticos con el PBR.
 - 5.5.3. La siguiente información de vigilancia post-comercialización, para los productos de importación:
 - 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.
- 5.6. Para productos biológicos de importación puede aceptarse información resumida o menos detallada que la solicitada en este módulo, previo acuerdo y aprobación del CECMED.

No obstante, el CECMED basado en una evaluación de riesgo, podrá solicitar información complementaria, si considera que la entregada resulta insuficiente.

5. DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.

MÓDULO 6 B. INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.

6. Para las solicitudes de trámites de renovación del Registro Sanitario debe presentarse la siguiente información:
 - 6.1. Índice.

Se presentará el índice correspondiente a toda la documentación incluida en este módulo.
 - 6.2. Información Administrativa y Legal.
 - 6.2.1. Información Administrativa.
 - 6.2.1.1. Del titular de registro.
 - 6.2.1.2. Del solicitante de registro.
 - 6.2.1.3. Del fabricante o fabricantes.
 - 6.2.1.4. Del producto biológico.
 - 6.2.2. Documentación legal.
 - 6.2.2.1. Del fabricante o fabricantes.
 - 6.2.2.2. Del producto biológico.
 - 6.3. Información de calidad.
 - 6.3.1. Para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s).
 - 6.3.1.1. Especificaciones de calidad.
 - 6.3.1.2. Técnicas de análisis.
 - 6.3.2. Para productos hemoderivados debe presentarse el Expediente Maestro del Material de Partida actualizado.
 - 6.3.3. Para producto terminado.
 - 6.3.3.1. Descripción de la composición.
 - 6.3.3.2. Proceso de producción.
 - 6.3.3.3. Especificaciones de calidad.
 - 6.3.3.4. Técnicas de análisis.
 - 6.3.3.5. Certificados de análisis.
 - 6.3.3.6. Estudios de estabilidad.
 - 6.4. Información de seguridad y eficacia.
 - 6.5. Información sobre el disolvente o diluyente, en caso de que acompañe al producto biológico en su presentación.
 - 6.6. Información sobre modificaciones, en caso que se presenten en la el trámite de solicitud de renovación del Registro Sanitario.
 - 6.7. La información detallada a presentar se describe a continuación en el Módulo 6 B.

MÓDULO 6 B. INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.

6. La solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto biológico 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.

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 producto biológico, de calidad, no clínica y clínica, se incluirá una relación de las mismas y se justificará por qué no se presentaron como trámites de modificación durante el período de vigencia del Registro Sanitario.

Para las solicitudes de trámites de Renovación del Registro Sanitario, se presentará la siguiente información:

6.1. Índice.

Se presentará el índice correspondiente a toda la documentación incluida en este módulo.

6.2. Información Administrativa y Legal.

6.2.1. Información Administrativa:

6.2.1.1. Del titular de registro:

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

6.2.1.2. Del solicitante de registro:

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

6.2.1.3. Del fabricante o fabricantes:

6.2.1.3.1. Para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s):

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:

- 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.

6.2.1.3.2. Para producto terminado:

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

- 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.

6.2.1.4. Del producto biológico:

- a) Nombre del producto biológico (comercial o genérico).
- b) Nombre del (los) Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s) (DCI 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 producto biológico 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 B, 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.

6.2.2. Documentación legal.

6.2.2.1. Del fabricante o fabricantes:

- a) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del productos terminado 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 al "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 de origen y oficializados (legalizados) por la Embajada Cubana correspondiente.

- b) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) del Ingrediente Farmacéutico Activo, donde se especifique que el (los) mismo(s) está(n) sometido(s) a inspecciones periódicas por la autoridad competente, emitido por la autoridad competente del país origen y oficializado (legalizado) en la embajada de Cuba.

Esta información es exclusivamente para los productos biológicos de importación.

6.2.2.2. Del producto biológico:

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

Esta información es exclusivamente para los productos biológicos 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 Industrial, en forma abreviada OCPI o la Oficina Mundial de la Propiedad Intelectual, en forma abreviada OMPI, en caso de que haya vencido el anteriormente entregado.

6.3. Información de calidad.

6.3.1. Para Ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s).

6.3.1.1. Especificaciones de calidad:

- a) Se relacionarán todos los índices y límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de las técnicas analíticas.
- b) Se declarará la referencia de calidad, si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.

6.3.1.2. Técnicas de análisis:

- a) En caso de responder a una farmacopea oficial, se adjuntará copia de la monografía específica.
- b) En caso de farmacopeas no oficiales o técnicas propias del fabricante se adjuntará la descripción completa y detallada de la técnica analítica.

6.3.1.3. Certificados de análisis de lotes.

Se adjuntará el certificado de análisis de uno o más lotes, con los resultados de la comprobación, las especificaciones y referencia de calidad declarada.

6.3.2. Para productos hemoderivados se presentará el Expediente Maestro del Material de Partida actualizado.

6.3.3. Para producto terminado.

6.3.3.1. 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 3 B, Información de calidad para producto terminado, acápite 3.2.P.1. incisos a, b y c.

6.3.3.2. Proceso de producción:

Se presentará la siguiente información:

- a) Validación del Proceso: Se presentará información actualizada sobre validación o evaluación de los pasos críticos del proceso.
- b) Reproceso: Se presentará una breve descripción y justificación de los reprocesos, así como su validación, si procede.
- c) Revisión periódica de la calidad del producto: Para productos biológicos de producción nacional se presentará información que permita verificar la consistencia del proceso de producción, con lotes producidos al menos un año antes de presentar la solicitud de renovación del registro. El contenido de esta información cumplirá con lo establecido en las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación vigentes.
- d) Para productos biológicos de importación se presentará información que permita verificar la consistencia del proceso de producción en todas las etapas, con lotes producidos al menos un año antes de presentar la solicitud de renovación del registro.

6.3.3.3. Especificaciones de calidad:

- a) Se relacionarán todos los índices físicos, químicos y microbiológicos y sus límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de las técnicas analíticas.
- b) Se declarará la referencia de calidad, si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.
- c) En caso de ser diferente de la aprobada previamente se especificará y justificará.

6.3.3.4. Técnicas de análisis:

- a) En caso de responder a una farmacopea oficial, se adjuntará copia de la monografía específica.
- b) En caso de farmacopeas no oficiales o técnicas propias del fabricante se adjuntará la descripción completa y detallada de la técnica analítica.

6.3.3.5. Certificados de análisis:

- a) Se adjuntará el certificado de análisis en concordancia con sus especificaciones y referencia de calidad, el cual incluirá como mínimo 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) Se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

6.3.3.6. Estudios de estabilidad.

Se requerirá la presentación de:

- a) Resultados de estudios de vida de estante (a largo plazo), 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 Sanitario, cuando los resultados de los estudios de estabilidad de vida de estante presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.
- b) Resultados de estudios acelerados, realizados con lotes industriales y con el sistema envase/cierre aprobados, si no fueron presentados durante el trámite de inscripción o como parte de un trámite de modificación.
- c) Resultados de estudios acelerados y de vida de estantes realizados con lotes industriales, en las condiciones de almacenamiento correspondiente a la Zona Climática IV b y en el sistema envase - cierre aprobado, en los casos que proceda, cuando:
 - En la inscripción del producto biológico 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) 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 curso (*on-going*).
- e) Si como parte del trámite de inscripción o de un trámite de modificación o en la primera renovación del registro se presentaron resultados de estudios de estabilidad de vida de estante y acelerados, realizados con lote industriales, no resulta necesario presentar en los trámites de renovación subsiguientes las informaciones requeridas en los incisos a y b.

6.4. Información de seguridad y eficacia.

Se presentará la siguiente documentación:

- a) 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", vigentes emitido por el CECMED.
- b) Resultados del estudio de vigilancia activa post-comercialización, en caso de estar sometido a un estudio de este tipo.
- c) Información sobre retiro de lotes en el mercado, reportes de fallas de eficacia clínica y cualquier otro evento representativo de riesgo para la salud del paciente.

6.5. Cuando el producto biológico 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 producto biológico anteriormente aprobada, se requiere presentar de la información descrita en este módulo, la que corresponda.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. CECMED. PNO: 07.001 "Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones", 2009.
2. CECMED. Regulación No. 14-2009 "Textos para impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional", 2009.
3. CECMED. Regulación No. 18-2007 "Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia", 2007.
4. CECMED. Regulación No. 21-2008 "Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos", 2008.
5. CECMED. Regulación No. 23 – 2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos", 2000.
6. CECMED. Regulación No. 24 – 2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de nuevos ingredientes farmacéuticos activos", 2000.
7. CECMED. Regulación No. 25 – 2000 "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de biológicos y biotecnológicos", 2000.
8. CECMED. Regulación No. 33-2003 "Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos", 2003.
9. CECMED. Regulación No. 49 – 2007 "Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos", 2007.
10. CECMED. Regulación No. 56–2011 "Requisitos para el Registro de productos biológicos conocidos", 2011.
11. CECMED. Regulación No. 61–2012 "Requisitos para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano", 2012.
12. EMEA/CHMP/2990/00 rev. 3 "Guideline on the processing of renewals in the centralized procedure", 2005.
13. ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline Q3A "Impurities in new drug substances", 2002.
14. ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline Q3C "Impurities: guideline for residual solvents", 1997.
15. ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline Q6B. "Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products", 1999.
16. ICH. ICH Harmonized Tripartite Guideline "Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use", 2002.
17. MINSAP. Resolución Ministerial No. 168 "Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el Registro de Medicamentos de uso humano", 2000.
18. MINSAP. Resolución Ministerial No. 321 "Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso humano", 2009.
19. OMS. WHO Technical Report Series, No. 953 "Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products", 2009.

20. Organización Panamericana de la Salud. 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", 2010.

7. ANEXOS.

Como complemento de la información descrita en las partes 3, 4 y 5 se incluyen los siguientes anexos:

- a) Anexo No. 1 B. Requisitos formales de la documentación de registro sanitario de productos biológicos de uso humano.
- b) Anexo No. 2 B. Información que debe brindarse al paciente en los textos de impresos de los productos biológicos de importación.
- c) Anexo No. 3 B. Resumen de las Características del Producto (RCP).

ANEXO No. 1 B. REQUISITOS FORMALES DE LA DOCUMENTACIÓN DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO.

La documentación presentada para las solicitudes de Inscripción, Renovación, y Modificación en el Registro Sanitario de los productos biológicos de uso humano, debe cumplir con los siguientes requerimientos:

1. Número de ejemplares impresos: 1
2. El expediente del producto cumplirá con las siguientes exigencias:
 - 2.1. Orden de la información:
 - a) Se ordenará en correspondencia con los Requisitos vigentes y el tipo de trámite de que se trate.
 - b) Todas las páginas estarán numeradas de forma consecutiva (X de Y), a excepción de los anexos que pueden presentar una numeración independiente.
 - c) Se elaborará un índice general con los números de los volúmenes o carpetas y las páginas en las que se encuentran cada uno de los acápites que incluye y uno específico en cada módulo, que a su vez incluirá 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 se aceptará algún tipo de información en inglés o portugués, fundamentalmente de la parte clínica, 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 se presentará en carpetas autosoportables o de polivinilo o cartulina, con doble perforación a la izquierda y todas dotadas de ganchos o presillas. Las mismas no sobrepasarán 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 se incluirá la identificación del contenido del expediente, incluyendo 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: SYBIOL, solución para inyección. Información Químico-farmacéutica. Volumen 1 de 2.
 - c) Identificación de cada Parte de la Información.

Cada parte de la información contenida en el expediente estará adecuadamente identificada (Módulo 1 B: Información Administrativa y Legal, Módulo 2 B:

Resúmenes de la información de calidad, no clínica y clínica, Módulo 3 B: Información de Calidad, Módulo 4 B: Información No clínica, Módulo 5 B: Información Clínica, o Módulo 6 B: Renovación de Registro Sanitario). Podrán presentarse en carpetas independientes o en una misma con los separadores correspondientes.

d) Calidad y tamaño de las hojas.

Las hojas del expediente serán de papel semibond o calidad superior. Sus dimensiones serán 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 se utilizará un procesador de texto o letra impresa con caracteres legibles. El tamaño de la letra no será inferior a 10. Se aceptará la impresión en anverso y reverso, siempre y cuando no afecte la calidad de la impresión. El margen izquierdo no será menor de 3 cm, para permitir archivar los documentos sin afectar la lectura del texto.

f) Anexos.

Los anexos se citarán en el contenido de la documentación de la cual forman parte.

ANEXO No. 2 B. INFORMACIÓN QUE DEBE BRINDARSE AL PACIENTE EN LOS TEXTOS DE IMPRESOS DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE IMPORTACIÓN.

1. La información mínima 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 producto biológico.

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 producto biológico.

Puede incluir varios productos biológicos con igual nombre e ingrediente farmacéutico activo y diferente fortaleza y/o forma farmacéutica.

4. Debe incluir, como mínimo, la siguiente información:
 - a) Nombre del producto (comercial o genérico).
 - b) Forma farmacéutica.
 - c) Vía(s) de administración.
 - d) Número de unidades, peso, volumen, dosis y número de dosis o potencia contenido en el envase.
 - e) Nombre del(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (denominación común internacional o nombre genérico) y de los excipientes de riesgo y contenido de cada uno expresado en el Sistema Internacional de Unidades.
 - f) Naturaleza y cantidad de adyuvante, preservos, antibióticos y cualquier otra sustancia agregada que pueda ser susceptible de causar reacciones adversas.
 - g) Para preparaciones virales, declaración de la cepa, origen del sustrato y método de inactivación.
 - h) Para vacunas se declarará si es adsorbida o no y en los casos procedentes que el producto cumple con la normativa OMS al efecto.
 - i) Para los Anticuerpos Monoclonales se declarará el origen de la materia prima utilizada.
 - j) Identificación del titular o el fabricante.
 - k) Indicaciones.
 - l) Contraindicaciones.
 - m) Advertencias y precauciones.
 - n) Reacciones adversas.
 - o) Interacciones con otros medicamentos o productos biológicos.
 - p) Posología.

- q) Instrucciones para su uso, si procede.
 - r) Requisitos para el almacenamiento y transportación, si los hubiera.
 - s) Número de lote.
 - t) Fecha de vencimiento.
5. El CECMED, en los casos que considere, podrá aceptar el prospecto o literatura interior que contenga la misma o similar información a la de la monografía dirigida a pacientes y profesionales de salud.

ANEXO No. 3 B. RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

El Resumen de las Características del Producto (RCP), es la información de un producto biológico elaborada y aprobada por el CECMED y está dirigido fundamentalmente a los profesionales de la salud, para que 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 o 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 (denominación común internacional o nombre genérico) y de excipientes de riesgo 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 o productos biológicos 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.