

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**REQUISITOS PARA LAS SOLICITUDES DE
INSCRIPCIÓN, RENOVACIÓN Y MODIFICACIÓN EN
EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN
NATURAL DE USO HUMANO**

2001

CECMED, Calle 200 No. 1706,e/ 17 y 19, Siboney, Playa. Apdo. 16065, CP 11600, Ciudad de La Habana, Cuba
Tel. 271 8645/ 271 8767, Fax: (537) 271 4023, E-mail: cecmed@infomed.sld.cu

TABLA DE CONTENIDO

ANTECEDENTES	1
CONSIDERACIONES GENERALES.....	1
CAPITULO I.....	4
TÉRMINOS Y DEFINICIONES.....	4
CAPITULO II.....	9
DOCUMENTACIÓN CONTENIDA EN EL EXPEDIENTE DEL PRODUCTO	9
PARTE I INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA	9
<i>PARTE I-A Datos Generales del solicitante y fabricante</i>	<i>9</i>
<i>PARTE I-B Información general del producto terminado.....</i>	<i>9</i>
<i>PARTE I-C Muestras del producto terminado, sustancias de referencias, rótulo del material de envase, literatura interior, información para médicos y material promocional.</i>	<i>10</i>
PARTE II INFORMACIÓN QUÍMICO-FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA	11
<i>PARTE II-A Composición.....</i>	<i>11</i>
1. Desarrollo Farmacéutico.	11
2. Composición del producto terminado.....	11
3. Fórmula utilizada en el ensayo clínico.....	13
<i>PARTE II-B Especificaciones de calidad.....</i>	<i>13</i>
1. Información general de la planta medicinal.....	13
2. Especificaciones de calidad de la <i>droga vegetal</i>	14
3. Especificaciones de calidad del <i>preparado vegetal</i>	14
4. Especificaciones de calidad del <i>producto terminado</i>	14
5. Especificaciones de calidad de los <i>excipientes y auxiliares farmacéuticos</i>	15
6. Especificaciones de calidad de los <i>materiales de envase</i> en contacto directo con el producto terminado.	15
<i>PARTE II-C Métodos de análisis para el control de las especificaciones de calidad declaradas. ..</i>	<i>15</i>
<i>PARTE II-D Certificados de análisis.</i>	<i>15</i>
<i>PARTE II-E Método de fabricación.....</i>	<i>15</i>
1. Fórmula de fabricación.	15
2. Proceso de fabricación y parámetros de control.....	15
<i>PARTE II-F Estudios de estabilidad.</i>	<i>15</i>
PARTE III INFORMACIÓN PRECLÍNICA	16
<i>PARTE III-A Farmacología.....</i>	<i>17</i>
1. Farmacodinamia.....	17
2. Farmacocinética.....	18
<i>PARTE III-B. Toxicología.....</i>	<i>18</i>
PARTE IV INFORMACIÓN CLÍNICA.....	21
<i>PARTE IV-A Ensayos clínicos.....</i>	<i>21</i>
<i>PARTE IV-B Otros estudios clínicos, información de uso etnomédico y alimentario.</i>	<i>22</i>
<i>PARTE IV-C Información postcomercialización.....</i>	<i>23</i>
BIBLIOGRAFÍA.....	24

ANEXOS.....	25
<i>ANEXO 1 Requisitos formales de la documentación de solicitudes de trámites.</i>	<i>25</i>
<i>ANEXO 2 Modelo de solicitud de trámite.....</i>	<i>26</i>
<i>ANEXO 3 Requerimientos de las solicitudes de trámites.</i>	<i>30</i>
<i>ANEXO 4 Información sobre el medicamento que debe brindarse al paciente en los textos de los materiales de envase impresos.</i>	<i>31</i>
<i>ANEXO 5 Aspectos a contemplar en el certificado de análisis.....</i>	<i>32</i>

ANTECEDENTES

Desde tiempos remotos el empleo de las plantas medicinales y otros recursos de origen natural en sus diversas formas de uso, han sido una alternativa terapéutica para la salud humana. En años recientes los medicamentos naturales han ido ocupando una posición importante no sólo en la población de menos recursos, sino también en los países industrializados. No hay duda que estos productos pueden contribuir a tratar los problemas de salud en todas partes del mundo, sin embargo es necesario desarrollar un adecuado sistema de control, producción y comercialización de los mismos.

Evaluar estos productos y garantizar su seguridad, calidad y eficacia mediante las regulaciones establecidas y el registro de ellos, constituye una de las funciones del CECMED como Autoridad Reguladora de Medicamentos.

El presente documento tiene como objetivo establecer los requisitos necesarios para la Inscripción, Renovación y Modificación de los Medicamentos de Origen Natural, de acuerdo a los conocimientos científicos existentes y a las tendencias internacionales. Los requisitos que se establecen en este documento, son aplicables tanto a los medicamentos nacionales como a los de importación, que circularán en la República de Cuba.

CONSIDERACIONES GENERALES

Son objeto de inscripción en el Registro de Medicamentos de Origen Natural los siguientes tipos de productos:

- ◆ Medicamentos de origen vegetal elaborados como especialidades farmacéuticas, preparados vegetales o drogas vegetales.
- ◆ Medicamentos de origen animal.
- ◆ Medicamentos de origen mineral.

No serán objeto de inscripción en el Registro de Medicamentos de Origen Natural los siguientes tipos de productos:

- ◆ Plantas medicinales crudas o sus partes, procesadas y envasadas a granel como materia prima farmacéutica .
- ◆ Drogas vegetales y/o preparados vegetales considerados como material de partida.
- ◆ Sustancias de origen animal utilizadas como material de partida.
- ◆ Sustancias de origen mineral utilizadas material de partida.
- ◆ Medicamentos de origen sintético (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el CECMED).
- ◆ Medicamentos Biológicos (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el CECMED).
- ◆ Medicamentos Homeopáticos (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el CECMED).
- ◆ Medicamentos elaborados en farmacias o centros dispensariales como preparaciones magistrales.
- ◆ Desinfectantes técnicos para uso hospitalario (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el CECMED).
- ◆ Preparaciones farmacéuticas para ensayos clínicos, las que son objeto de autorización por el CECMED de acuerdo a los procedimientos establecidos al efecto.
- ◆ Dispositivos médicos tales como materiales quirúrgicos y otros (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos).
- ◆ Preparados alimenticios, suplementos dietéticos y cualquier otro que por sus indicaciones no sea calificado como medicamento (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el Instituto Nacional de Higiene de los Alimentos).
- ◆ Productos cosméticos (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por Instituto Nacional de Higiene de los Alimentos).
- ◆ Medicamentos de uso veterinario (estos productos serán sometidos a un Registro independiente por el Instituto Nacional de Veterinaria).

Para las solicitudes de trámites se presentará el correspondiente modelo de solicitud previsto al efecto (ver Anexo 2).

Las solicitudes irán acompañadas del expediente del producto, con los documentos e información, estructurada como se presenta en el Capítulo II y cumpliendo en cuanto a su forma con las especificaciones que se precisan en el Anexo 1. El producto estará comprendido, según la novedad del mismo, en una de las cuatro categorías que se presentan a continuación:

CATEGORÍA DE LOS MEDICAMENTOS DE ORIGEN NATURAL

CATEGORÍA A Medicamentos de Origen Natural nuevos en el país y en el extranjero.

CATEGORÍA B Medicamentos de Origen Natural que contengan nuevas asociaciones con sustancias activas conocidas en el país y/o en el extranjero.

CATEGORÍA C Medicamentos de Origen Natural nuevos en el país y conocidos en el extranjero.

CATEGORÍA D Medicamentos de Origen Natural de uso nacional establecido, elaborados con una nueva formulación y/o un nuevo fabricante

En la tabla siguiente se presenta de manera resumida la documentación requerida para las diferentes categorías que se presentará en cada una de las partes.

CATEGORÍAS	INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA (PARTE I)	INFORMACIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA (PARTE II)	INFORMACIÓN PRECLÍNICA (PARTE III)	INFORMACIÓN CLÍNICA (PARTE IV)
A	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos
B	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos
C	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos	Resúmenes y copias de publicaciones nacionales e internacionales	Resúmenes y copias de publicaciones, información etnomédica, tecnocientífica y de utilización
D	Conforme lo establecido en los requisitos	Conforme lo establecido en los requisitos	No se requiere	Información postcomercialización

Las Solicitudes de Trámites deberán cumplir con los siguientes requerimientos:

Solicitud de Inscripción:

Se presentarán los requerimientos que se recogen en el Anexo 3.

Solicitud de Renovación:

La solicitud de renovación de la inscripción en el Registro de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano debe presentarse 90 días antes de que caduque la vigencia de la misma e incluirá los requerimientos que se relacionan en el Anexo 3.

Solicitud de Modificación:

El Titular del Registro tiene la obligación de solicitar la aprobación de las modificaciones que constituyan variaciones del Tipo I, o simplemente notificar cuando se trate de variaciones de Tipo II, dentro del período de vigencia del registro de un medicamento (ver Anexo 3).

Variaciones de Tipo I:

- Nombre del producto.
- Fabricante.
- Cambio de razón social del Titular del Registro y/o del fabricante.
- Presentación.
- Envase primario.
- Composición.
- Especificaciones de calidad.
- Cambios en el proceso de producción o en los materiales de partida.
- Métodos de análisis de la sustancia activa y del producto terminado.
- Período de validez.
- Condiciones de almacenamiento.
- Indicaciones.
- Vía(s) de administración.
- Posología.

Variaciones de Tipo II:

- Sistema de loteo.
- Diseño de los materiales de envase.

Se solicitará información complementaria en cualquiera de los tres trámites, si el CECMED lo considera necesario.

Se entregará un Certificado de Registro Sanitario para la Inscripción, Renovación o Modificación, como constancia de la aprobación del trámite solicitado.

En el caso de los Medicamentos de Origen Vegetal se clasificarán en: Medicamentos Herbarios y Medicamentos Herbarios Tradicionales. De acuerdo a esta clasificación se procederá a la certificación de manera independiente para estos tipos de productos, teniendo en cuenta que al primero de ellos se le han realizado todos los estudios preclínicos y clínicos necesarios para demostrar su seguridad y eficacia y el segundo ofrece una seguridad mínima necesaria, con una tradición de uso en la población.

El Registro de Medicamentos de Origen Natural de Uso Humano en la República de Cuba tiene una vigencia de 5 años, al igual que la Renovación que podrá ser solicitada por períodos iguales y sucesivos, 90 días antes del vencimiento del Registro. En caso de modificaciones, éstas no varían la vigencia de la Inscripción o la Renovación en la que fue aprobada, debiendo entregarse la documentación que la avale, así como muestras si lo requiriera, antes que se realice la misma.

Las cuotas para las solicitudes de trámites en el Registro de Medicamentos de la República de Cuba para los diferentes trámites están en correspondencia con las disposiciones legales al efecto.

Para los productos de importación, las cuotas serán abonadas en Euros o en cualquier otra moneda libremente convertible, incluida dólares estadounidenses (USD). No se aceptarán cheques o transferencias bancarias realizadas en bancos de los Estados Unidos de América.

Para los productos nacionales, las cuotas serán abonadas en moneda nacional directamente en el CECMED, en efectivo o mediante cheque bancario a la cuenta 2421-23-143964, código 241.0.8792.

CAPITULO I

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Buenas Prácticas de Fabricación: Conjunto de normas mínimas establecidas para todos los procesos de fabricación y control de productos farmacéuticos con objeto de garantizar una calidad uniforme y satisfactoria de los mismos, en correspondencia con las normas nacionales e internacionales aceptadas y vigentes para cada uno de ellos.

Control de la Calidad: Sistema que comprende las actividades de muestreo, el establecimiento y cumplimiento de las especificaciones y las evaluaciones o análisis respectivos. Incluye, además, la organización, los procedimientos, la documentación y la aprobación que garantizan que los análisis necesarios y apropiados se hacen realmente y que los materiales no quedan aprobados para su uso, ni los productos aprobados para su distribución y venta, hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

Control de la Calidad del Medicamento Tradicional: Como la mayor parte de los medicamentos tradicionales son preparados con hierbas, material vegetal o extractos de origen vegetal, el control de su calidad requiere establecer, a lo menos, la identidad del producto para evitar adulteraciones y para poder detectar contaminantes. En estos casos es necesario contar con un catálogo de las plantas utilizadas en la preparación. Dicho catálogo ha de permitir la identificación del medicamento. Además, estos productos se deben examinar, generalmente por inspección microscópica a fin de constatar que no existe adulteración o contaminación. En el caso de extractos, se deberán examinar, como mínimo, características tales como claridad, color, pH, etc.

Certificado de Libre Venta (CLV): Certificado extendido por el CECMED, a petición del interesado, en el cual se debe hacer constar:

- a) Que el producto ha sido registrado y autorizada su comercialización en la República de Cuba.
- b) Que el fabricante se encuentra sujeto a las inspecciones estatales regulares y que su producción satisface las exigencias establecidas en la República de Cuba para la producción de medicamentos.

Certificado de Producto Farmacéutico (CPF): Certificado extendido por la Autoridad Sanitaria Reguladora de Medicamentos del país exportador, a petición del interesado, conforme se establece en el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional y en el cual se debe hacer constar:

- a) Que el establecimiento productor cumple con las Buenas Prácticas en correspondencia con las normas básicas que deben observarse en la elaboración de productos farmacéuticos recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- b) Que tiene o no la autorización para producir y distribuir en ese país el medicamento que se quiere exportar.
- c) Que su venta está sometida a algún régimen restrictivo o control especial, si así fuere.

Constituyentes con actividad terapéutica conocida: Sustancias o grupos de sustancias, que contribuyen con la actividad terapéutica de una droga vegetal o de un preparado vegetal.

Denominación científica: Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonómicamente según normas internacionales reconocidas. Debe incluir familia, género, especie y autor.

Denominación común: Nombres comunes con los que se conoce la especie.

Droga vegetal: Plantas (se incluyen también los talofitos, especialmente líquenes, hongos superiores y algas) o sus partes, las cuales son usadas para propósitos médicos o farmacéuticos. Las drogas vegetales son consideradas como sustancias activas, se conozcan o no sus constituyentes con actividad terapéutica.

Ensayo clínico: Experimento cuidadoso y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención de manera simultánea (en el mismo período de tiempo), y aleatoria. Es toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento en seres humanos dirigida a verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o reacciones adversas para determinar su seguridad y eficacia.

Envase: El utilizado para contener un producto en su presentación definitiva. Este puede ser interno (envase primario) o externo (envase secundario) según esté o no en contacto directo con la forma farmacéutica.

Especialidad farmacéutica: Medicamento registrado que se presenta en envase uniforme y característico, acondicionado para su uso y designado con nombre genérico o de marca comercial.

Estabilidad: Propiedad de cualquier forma farmacéutica para mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía que aseguren sus características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas desde su preparación y durante todo el período de validez.

Estudios de utilización de medicamentos: Los que tratan de la comercialización, distribución y uso de fármacos en una sociedad, con énfasis especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

Excipientes: Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin excluir la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más sustancias activas, así como dar una forma o consistencia adecuada a la preparación.

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

Extractos fluidos: Son preparaciones, en las que en general, una parte por masa o volumen, es equivalente a una parte por masa de la droga original desecada. Si es necesario, estas preparaciones se ajustan de forma que satisfagan los requerimientos en cuanto a contenido en disolvente, en constituyentes o en residuo seco. Los extractos fluidos pueden prepararse por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados utilizando únicamente etanol de concentración adecuada o agua o por dilución de un extracto seco o blando en uno de estos disolventes y, si es necesario filtrando; independientemente de su método de preparación, los extractos obtenidos tienen una composición comparable. En reposo, pueden formar un ligero sedimento, siendo aceptable siempre que su composición no varíe significativamente. Los extractos fluidos pueden contener conservantes antimicrobianos adecuados.

Extractos blandos: Son preparaciones de consistencia intermedia entre los extractos fluidos y los extractos secos. Se obtienen mediante evaporación parcial del disolvente utilizado para su elaboración. Solamente se utiliza etanol de concentración adecuada o agua. Generalmente, los extractos blandos presentan un residuo seco no inferior al 70 % en masa. Pueden contener conservantes antimicrobianos adecuados.

Extractos secos: Son preparaciones de consistencia sólida, obtenidos por evaporación del disolvente utilizado para su elaboración. En general los extractos secos tienen un residuo seco no inferior al 95 % en masa. Pueden añadirse sustancias inertes adecuadas. Los extractos secos valorados se ajustan al contenido definido en constituyentes, utilizando sustancias inertes adecuadas o por medio de otros extractos secos de la materia vegetal o animal utilizada para la preparación.

Fabricante:

- a) Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado la Licencia para la fabricación de medicamentos.
- b) Persona natural o jurídica extranjera, productora de medicamentos, así reconocida y documentada por las autoridades sanitarias del país de origen.

Farmacovigilancia: Conjunto de métodos que tienen por objeto la identificación y la valoración cuantitativa del riesgo de los efectos del uso agudo y crónico de los fármacos en el conjunto de la población o en subgrupos específicos de ella.

Fecha de vencimiento: Fecha después de la cual un lote de producto no puede ser utilizado como tal por no cumplir con las especificaciones de calidad.

Forma farmacéutica: Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su dosificación,

administración o empleo.

Importador: Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado autorización mediante la licencia correspondiente para importar medicamentos.

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 sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, 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.

Marca comercial: Nombre o marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo, que puede ser un 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.

Material de partida: Sustancias activas o excipientes que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos, así como el envase que contiene al producto terminado.

Marcadores: Son constituyentes que forman parte de las drogas vegetales o de sus preparados y tienen interés únicamente con propósito de control, independientemente de tener actividad terapéutica o no. Si se conocen las sustancias activas de la droga vegetal, éstas serán los marcadores de elección. Puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o sus preparaciones en el producto final.

Medicamento Tradicional: Medicamento compuesto de sustancias naturales que, por regla general, se preparan empíricamente y se producen por métodos que no se ajustan a las normas farmacéuticas modernas. Generalmente esos medicamentos se administran a partir de supuestos basados en hallazgos empíricos muy antiguos y en la práctica de médicos tradicionales, chamanes, curanderos, brujos y otras personas que no poseen las calificaciones exigidas por la medicina occidental moderna. Los medicamentos tradicionales deben ser objeto de las mismas evaluaciones que los modernos a fin de garantizar una oferta de medicamentos eficaces y seguros. Estas evaluaciones deben incluir las pruebas de eficacia, seguridad y otras.

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 sustancias activas químicamente definidas, no se considera medicamento natural.

Medicamento Herbario: Producto medicinal acabado y etiquetado cuyas sustancias activas están formados por partes aéreas o subterráneas de las plantas, o sus combinaciones, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales, que se utiliza con fines terapéuticos comprobados por estudios científicos. Puede contener excipientes además de las sustancias activas. Cuando el material vegetal se combina con sustancias activas químicamente definidas (aún cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) no se considera medicamento herbario.

Medicamento Herbario Tradicional: Producto medicinal acabado y etiquetado cuyas sustancias activas derivan de plantas y/o sus mezclas en forma de extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos, crudos, drogas secas y otras preparaciones que tienen una forma farmacéutica definida y un uso justificado por informaciones etnomédicas y de utilización, documentaciones tecnocientíficas o publicaciones indexadas. Se emplean por vía oral o tópica u otra vía no parenteral, en el tratamiento de síntomas o enfermedades leves. Cuando el material vegetal se combina con sustancias activas químicamente definidas (aún cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) no se considera medicamento herbario tradicional.

Medicamento de Origen Natural de uso nacional establecido: Aquellos medicamentos que han sido autorizados a su comercialización en el país, por la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba.

Metaanálisis: Integración estructurada de la información obtenida en diferentes estudios sobre un problema determinado. Es un tipo de revisión sobre una cuestión que debe dar una estimación cuantitativa sintética de todos los estudios disponibles. Tiene poderes estadísticos superiores a los ensayos clínicos que incluye.

Nivel de distribución: Es la limitación que se establece para la circulación del medicamento desde el punto de vista de los requisitos para el consumo y que se denominan como: “Para uso exclusivo en hospital”, “Venta por receta médica”, “Venta libre” y otras.

Nombre genérico: Denominación aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) bajo los distintivos y siglas “Denominaciones Comunes Internacionales” (DCI) o en las farmacopeas oficialmente reconocidas en el país.

Persona de contacto: Persona natural nacional que a nombre del Titular del Registro del Medicamento, es la encargada de realizar ante el CECMED los trámites relacionados con las solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación correspondiente.

Período de validez: 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.

Preparado vegetal: Droga vegetal molida o pulverizada, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos, bálsamos, gomas o resinas procesadas, látex, etc., preparados a partir de drogas vegetales y preparaciones cuyas producciones involucran procesos de concentración, fraccionamiento y purificación. Los constituyentes aislados de las drogas vegetales o sus mezclas, químicamente definidos, no se consideran preparados vegetales. También pueden formar parte de los preparados otros componentes tales como solventes, diluentes y preservativos.

Preparaciones oficinales: Cualquier producto medicinal que es preparado en la farmacia de manera artesanal o semiindustrial, de acuerdo con las indicaciones de una Farmacopea o Norma y que se destina directamente al paciente que es servido por esa farmacia en particular.

Producción o proceso de producción: Todas las operaciones involucradas en la preparación de un medicamento desde la recepción de los materiales, a través del procesamiento y el envase, hasta llegar al producto terminado. Sinónimo de Fabricación o proceso de fabricación.

Producto terminado: Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo y listo para ser distribuido y comercializado.

Registro condicional: Registro Sanitario de Medicamento provisional sujeto a ciertas restricciones establecidas por el CECMED.

Relación riesgo/beneficio: Establece la relación entre el benéfico demostrado o esperado y el riesgo documentado o temido que puede derivarse de una intervención terapéutica determinada. Constituye una manera de expresar un juicio sobre el posible papel de una intervención en la práctica médica, basado en datos de eficacia y seguridad, relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad tratada.

Representante: Persona jurídica (entidad independiente, sucursal o agente) que asume mediante contrato legal determinadas facultades del fabricante o del titular de Registro.

Sustancias activas: Sustancias o mezclas de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico, o bien, que sean profármacos que al ser administrados al organismo adquieran actividad farmacológica. La droga vegetal o preparado vegetal se consideran sustancias activas.

Tinturas: Preparaciones líquidas obtenidas generalmente a partir de materias primas vegetales o animales desecadas. En ciertos casos, las materias a extraer pueden requerir un tratamiento previo, como inactivación de enzimas, molidura o desengrasado. Las tinturas se obtienen por maceración, percolación u otros procedimientos apropiados y validados, utilizando alcohol de graduación adecuada. Se pueden preparar igualmente por disolución o dilución de un extracto en etanol de concentración adecuada. Se obtienen generalmente utilizando 1 parte de droga y 10 partes de disolvente de extracción. Las tinturas suelen ser transparentes. En reposo pueden formar un ligero sedimento, siempre que la composición de la tintura no se modifique de modo significativo.

Titular del Registro de Medicamentos Herbarios:

a) Persona jurídica nacional autorizada a fabricar o comercializar medicamentos que al solicitar el registro del mismo

ante el CECMED, como la Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos designada como representante del MINSAP, establece una relación jurídica amparada en la legislación vigente.

- b) Persona natural o jurídica extranjera autorizada a fabricar o comercializar medicamentos que al solicitar el registro del mismo ante el CECMED, como la Autoridad Sanitaria Nacional designada como representante del MINSAP, establece una relación jurídica amparada en la legislación vigente.

CAPITULO II

DOCUMENTACIÓN CONTENIDA EN EL EXPEDIENTE DEL PRODUCTO

La documentación de registro deberá contener la información que se relaciona a continuación, estructurada de la manera siguiente:

PARTE I INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA

PARTE I-A Datos Generales del solicitante y fabricante

Se incluirá la siguiente información:

- (a) Nombre, dirección, formas de localización (teléfono, fax, correo electrónico) y carácter del solicitante o titular.
- (b) Nombre, dirección y formas de localización (teléfono, fax, correo electrónico) de la persona de contacto autorizada, en caso que existiera.
- (c) Nombre, dirección y formas de localización (teléfono, fax, correo electrónico) del proveedor y/o fabricante de materiales de partida (droga vegetal y preparado vegetal). Si existe más de un fabricante y/o proveedor se incluirán los datos de cada uno de ellos.
- (d) Nombre, dirección y formas de localización (teléfono, fax, correo electrónico) del (los) fabricante(s) del producto terminado.
- (e) Nombre, dirección y formas de localización (teléfono, fax, correo electrónico) de la empresa o laboratorio que realiza el control de calidad al producto terminado (cuando difiera del titular).
- (f) Para productos nacionales de producción industrial debe presentarse por escrito, el compromiso de enviar muestras por duplicado de los rótulos de las etiquetas del material de envase, estuche, literatura interior e información para médicos, una vez aprobado el producto. La carta de compromiso no procede en las solicitudes de trámites de Renovación y Modificación cuando las variaciones realizadas no tengan que ver con la información recogida en los rótulos, literatura interior e información para médicos.
- (g) Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación del (los) fabricante(s) en el que se especifique que el (los) mismo(s) está(n) sometido(s) a inspecciones periódicas por la Autoridad Reguladora Nacional. Para fabricantes extranjeros deberá ser emitido por las autoridades de salud del país de origen y oficializado por la Embajada Cubana correspondiente. Será renovado cada 5 años.
- (h) Certificado de Registro de Marca en Cuba para los productos con nombres de marca o una constancia de su solicitud en la Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual (OCPI).
- (i) Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) o Certificado de Libre Venta (CLV) para productos de importación emitido por las autoridades de salud del país origen y legalizado por la Embajada de Cuba. En el caso en que se presente el CPF según el “Esquema de Certificación de la Calidad de la OMS para los productos objetos de Comercio Internacional”, no será necesario presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.
- (j) Cuando el Titular del Registro sea una firma farmacéutica extranjera que esté representada en nuestro país por una sucursal o un agente, debe presentar copia de la acreditación correspondiente en la Cámara de Comercio de Cuba.

PARTE I-B Información general del producto terminado

- (a) Nombre del medicamento (comercial y nombre de la sustancia activa y su origen).
- (b) Fortaleza, concentración o dosis por unidad posológica.
- (c) Certificado de Identificación Botánica de la especie, expedido por el Herbario Nacional u otro Herbario oficial reconocido internacionalmente.
- (d) Forma Farmacéutica o estado físico en que se presenta el producto.
- (e) Vía(s) de administración.
- (f) Presentación(es) que incluyan el envase primario y secundario, tanto para dispensación al público como para uso hospitalario.
- (g) Propuesta del nivel de dispensación del medicamento herbario.

- (h) Información clínico terapéutica:
- Propiedades farmacodinámicas y toxicológicas.
 - Indicaciones.
 - Contraindicaciones.
 - Advertencias.
 - Precauciones.
 - Uso en embarazo, lactancia y niños.
 - Interacciones e incompatibilidades.
 - Reacciones adversas.
 - Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencias y antídotos.
 - Modo de preparación (cuando proceda).
 - Posología.
 - Esquema de tratamiento.
- (i) Descripción e interpretación de la clave del lote y de la fecha de vencimiento.
- (j) Condiciones de almacenamiento propuestas para el producto sin reconstituir y reconstituido cuando proceda.
- (k) Período de validez propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido cuando proceda.
- (l) Información sobre Licencias o patentes en caso que existan.
- (m) Información relativa al registro del medicamento en otros países y sus respectivas fechas de inscripción.
- (n) Categoría del Medicamento de Origen Natural en Cuba, atendiendo a la clasificación que se brinda en CONSIDERACIONES GENERALES.

PARTE I-C Muestras del producto terminado, sustancias de referencias, rótulo del material de envase, literatura interior, información para médicos y material promocional.

- Se presentarán muestras del producto terminado en cantidad suficiente, para realizar tres series de análisis en los Laboratorios de Control de la Calidad del CECMED, teniendo en cuenta la forma farmacéutica, índices de calidad y metodología de análisis utilizada.
- Las sustancias de referencias se presentarán en cantidad suficiente para realizar los análisis necesarios durante el proceso de registro y/o para el control postcomercialización.
- Se presentarán muestras por duplicado del rotulado impreso del material de envase y de la literatura interior (prospecto) e información para médicos o monografía. En su defecto se presentarán las propuestas de texto.

El rotulado para el material de envase, literatura interior e información para médicos de los Medicamentos de Origen Natural nacionales se confeccionará según los aspectos regulados por el CECMED en el documento “Textos para materiales de envase impresos e información para medicamentos de uso humano de producción nacional”. Se incluirá además la identificación de *Medicamento de Origen Natural*, que no aparece en la metodología.

Los rótulos para medicamentos de origen natural de importación serán aceptados tal como hayan sido establecidos y aprobados en el país de origen, siempre que contengan la información descrita en el Anexo 4.

- Muestras de todo el material informativo del producto, que se desee promocionar en el país.

PARTE II INFORMACIÓN QUÍMICO-FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA

PARTE II-A Composición.

1. Desarrollo Farmacéutico.

Para los productos que contengan sustancias activas que se empleen por primera vez y para aquellos que contengan asociaciones no conocidas de sustancias activas que de manera independiente han sido comercializados como especialidades farmacéuticas (Categoría A y B), se presentará la información sobre el desarrollo farmacéutico que sustente los estudios realizados para conocer los siguientes elementos:

- a) Formulación (justificar la elección y concentración de cada uno de los componentes de la misma).
- b) Ensayos realizados durante esta etapa (pureza, solubilidad, capacidad de absorción, compatibilidad entre los excipientes y otros ensayos propios de la forma farmacéutica).
- c) Envase(s) elegido(s).
- d) Estabilidad del producto.

2. Composición del producto terminado.

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

La composición se expresará por unidad de dosis farmacéutica o porcentaje (en peso o volumen) y se presentará en forma de tabla indicando lo siguiente:

Cada unidad de dosis (peso o volumen) contiene:

NOMBRE DEL COMPONENTE	CANTIDAD EN UNIDAD DE MEDIDA Y/O PORCENTAJE	FUNCIÓN	REFERENCIA DEL ESTÁNDAR DE CALIDAD
Sustancia(s) activa(s)			
Excipiente(s)			

La(s) sustancia(s) activa(s) se expresará(n) por su nombre en caso que se conozca(n) o por la denominación científica de la planta incluyendo la parte de la misma, utilizada. El preparado vegetal se expresará por la forma farmacéutica y la denominación científica de la droga vegetal de procedencia.

Los excipientes se declararán de acuerdo al nombre propio de cada uno.

a) Para la **droga vegetal** se expresará:

- *Por cada 100 g*: para polvos, resinas, gomas y sólidos en general.
- *Por cada 100 mL*: para jugos, aceites esenciales y líquidos en general.

▪ Si no se conocen los constituyentes a los que debe su actividad terapéutica, se expresará en cantidad de droga vegetal, ejemplo:

Sustancia activa	Cantidad
Valerianae officinalis radix, (raíz)	900 mg

- Si se conocen los constituyentes con actividad terapéutica, se expresará el intervalo de droga vegetal, correspondiente a la cantidad establecida de los constituyentes con la actividad terapéutica que las contiene, ejemplo:

<i>Sustancia activa</i>	<i>Cantidad</i>
Cassia angustifolia, (hojas) (equivalentes a 12,5 mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B)	415-500 mg

- b) Para el **preparado vegetal** se expresará:

- *Por cada 100 mL:* para soluciones.
- *Por cada 100 g:* para polvos, sólidos y semisólidos.

- Si no se pueden cuantificar los constituyentes con actividad terapéutica, la cantidad de preparado se expresará en cantidad de droga vegetal X-Y, o si no con la relación (A-B:1) siendo (A-B partes de la droga vegetal, por 1 parte de extracto). Esto no será aplicable a aceites grasos o esenciales, ejemplo:

<i>Sustancia activa</i>	<i>Cantidad</i>
Valerianae officinalis radix, (raíz) Extracto seco etanólico 60 % (V/V)(A-B:1)	125 mg

<i>Sustancia activa</i>	<i>Cantidad</i>
Valerianae officinalis radix, Extracto seco etanólico 60 % (V/V) (equivalentes a X-Y mg de raíz de Valeriana)	125 mg

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

<i>Sustancia activa</i>	<i>Cantidad</i>
Cassia angustifolia, Hoja de Sen, Extracto seco etanólico 60 % (V/V) (A-B:1) (equivalentes a 12,5 mg de glucósidos hidroxiantracénicos, calculados como Senósido B).	50-65 mg

“A”, “B”, “X” e “Y” cantidades de planta que deben venir justificadas por el solicitante.

Los extractos y tinturas deben indicar la composición del solvente o la mezcla de solventes utilizada y la proporción entre el peso del material y el volumen del solvente; si es etanol debe expresarse su porcentaje. Se señalará el estado físico del extracto.

Si se añaden sustancias durante la fabricación del preparado vegetal para su estandarización o por cualquier otro propósito, se deben mencionar como “otras sustancias” y el preparado como “sustancia activa”.

- c) Para el medicamento producido como **especialidad farmacéutica** se expresará:

- *Por unidad de dosis:* Para tabletas, cápsulas, óvulos y supositorios
Cada *tableta (peso)* contiene:

Para jarabes, emulsiones, suspensiones y elixer
Cada *cucharadita (5 mL)* contiene:
- *Por cada 100 mL:* para soluciones y lociones de uso tópico.

- *Por cada mL*: para gotas orales, nasales y óticas o inyectables en multidosis.
- *Por cada 100 g*: para polvos, granulados, cremas y ungüentos.

Para expresar la cantidad de sustancia activa en la formulación de la especialidad farmacéutica se tendrán en cuenta los ejemplos anteriores de los incisos a) y b) de este mismo apartado.

3. Fórmula utilizada en el ensayo clínico.

Debe declararse la formulación empleada en las investigaciones clínicas.

PARTE II-B Especificaciones de calidad

Se hará uso de las Farmacopeas aceptadas como oficiales en Cuba y de las Normas aprobadas por el CECMED para la comprobación de las especificaciones de los materiales de partida, producto terminado y materiales de envase en contacto directo con el producto. Se adoptarán como mínimo las especificaciones correspondientes a la de la monografía de la Farmacopea o Norma en cuestión. Se adjuntará una copia de la monografía de la Farmacopea utilizada.

Las Farmacopeas aceptadas como oficiales en Cuba, son las siguientes:

- ◆ Farmacopea Americana de Hierbas (AHP).
- ◆ Farmacopea Británica de Hierbas (BHP).
- ◆ Farmacopea China.
- ◆ Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP).
- ◆ Farmacopea Británica (BP).
- ◆ La Real Farmacopea Española.
- ◆ Farmacopea Europea.
- ◆ Farmacopea Internacional de la OMS.

Se deberá tomar como referencia de calidad la última edición de la Farmacopea utilizada, de ser posible.

Las Normas Ramales aprobadas por el CECMED, se relacionan a continuación:

NRSP 309 “Medicamentos de origen vegetal. Métodos de Ensayo”.

NRSP 310 “Medicamentos de origen vegetal. Droga Cruda”.

NRSP 311 “Medicamentos de origen vegetal. Proceso Tecnológico para Extractos Fluidos y Tinturas”.

NRSP 312 “Medicamentos de origen vegetal. Métodos de Ensayo para Extractos Fluidos y Tinturas”.

Si los materiales de partida o el producto terminado no están descritos en las Normas o Farmacopeas oficiales o la técnica es propia del fabricante se tomarán en cuenta las especificaciones de calidad descritas en los acápite 2, 3 y 4 que a continuación se relacionan:

1. Información general de la planta medicinal.

- (a) Nombre científico en idioma latín (familia, género, especie, variedad y autor). Se recomienda la clasificación vigente.
- (b) Sinonimias de nombres científicos (género, especie y autoridad).
- (c) Nombre(s) común(es) seguidos de las tres primeras letras del país de origen.
- (d) Descripción botánica.
- (e) Breve historia de la planta priorizando información sobre su actividad terapéutica.
- (f) Hábitat y distribución geográfica.
- (g) Tipo y condiciones del cultivo (cultivado, manejado o silvestre).
- (h) Usos etnomédicos haciendo énfasis en la propiedad recomendada.

- (i) Otros usos (populares, alimenticios, industriales, religiosos).
- (j) Parte(s) de la planta usada(s) como droga e indicar si se usa material fresco o desecado o si es sometido a proceso especial, por ejemplo “corteza seca del tallo”, “raíz seca”, “partes aéreas frescas”, etc.
- (k) Obtención (técnica y fecha de recolección, tratamiento postcosecha y secado (si procede)).
- (l) Control de la humedad después del secado (si procede).
- (m) Forma de transportación.
- (n) Posibles adulterantes o sustituyentes enunciados por su nombre científico.
- (o) Información sobre sustancia(s) activa(s) y marcadores (de ser posible).

2. Especificaciones de calidad de la *droga vegetal*.

Se presentarán en forma de tabla indicando los índices de calidad y sus límites de tolerancia relacionados a continuación:

- (a) Definición.
- (b) Características macroscópicas (forma, tamaño, caracteres superficiales, textura y fractura).
- (c) Características microscópicas (corte histológico y del polvo).
- (d) Identificación de la(s) sustancia(s) activa(s) o marcador(es).
- (e) Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es) (de ser posible).
- (f) Cenizas totales.
- (g) Cenizas insolubles en ácidos hidrociorhídrico.
- (h) Materias extrañas.
- (i) Contenido de agua.
- (j) Metales pesados (si procede).
- (k) Tamaño de partículas (si procede).
- (l) Control microbiológico.
- (m) Peso promedio.

3. Especificaciones de calidad del *preparado vegetal*.

Se presentarán en forma de tabla indicando los índices de calidad y sus límites de tolerancia relacionados a continuación:

- (a) Definición.
- (b) Características organolépticas.
- (c) Identificación de la(s) sustancia(s) activa(s) o marcador(es) (de ser posible).
- (d) Cuantificación de (las) sustancias(s) activa(s) o marcador(es).
- (e) Densidad (para soluciones).
- (f) Contenido de agua (para sólidos).
- (g) Solventes residuales (si procede).
- (h) Contenido de alcohol.
- (i) pH.
- (j) Control microbiológico.
- (k) Peso o volumen promedio, según sea el caso.

4. Especificaciones de calidad del *producto terminado*.

Se presentarán en forma de tabla indicando los índices de calidad y sus límites de tolerancia relacionados a continuación:

- (a) Descripción.
- (b) Características organolépticas.
- (c) Identificación de la(s) sustancia(s) activa(s) o marcador(es).
- (d) Cuantificación de la(s) sustancia(s) activa(s) o marcador(es) (de ser posible).

- (e) Metales pesados (si procede).
- (f) Control microbiológico.
- (g) Índices físico-químicos característicos de cada forma farmacéutica en que se presente el producto.

5. Especificaciones de calidad de los *excipientes* y *auxiliares farmacéuticos*.

Para los descritos en las Farmacopeas oficiales en Cuba, sólo es necesario hacer referencia de la misma en la tabla de la composición y para los no descritos se reflejarán los índices de calidad y límites en forma de tabla.

6. Especificaciones de calidad de los *materiales de envase* en contacto directo con el producto terminado.

Se referirán los índices de calidad y sus límites.

PARTE II-C Métodos de análisis para el control de las especificaciones de calidad declaradas.

Si los métodos analíticos utilizados están descritos en Farmacopeas o Normas aceptadas, se hará una referencia precisa de la misma.

En el caso de ser utilizadas Farmacopeas o Normas no oficiales o una técnica propia del fabricante, el método analítico empleado será descrito completamente y deberá estar acompañado de los datos de su respectiva estandarización.

Si se presentan dificultades para la cuantificación de las sustancias activas, marcadores o productos de degradación, se aceptarán otras alternativas si están justificadas con datos científicos.

PARTE II-D Certificados de análisis.

Se presentarán los Certificados de Análisis con los resultados de la comprobación de las especificaciones de calidad declaradas de la droga vegetal, el preparado vegetal y el producto terminado, según corresponda (ver Anexo 6).

PARTE II-E Método de fabricación.

1. Fórmula de fabricación.

Se declarará la fórmula de fabricación y tamaño del lote.

2. Proceso de fabricación y parámetros de control.

Se desarrollará la descripción del proceso de fabricación, incluyendo la etapa de llenado en el envase definitivo y se especificará sobre los parámetros de control de calidad del proceso y sus métodos analíticos.

Si el preparado vegetal es el material de partida, la descripción del proceso de fabricación y de los controles del mismo durante esta etapa, se desarrollarán en este apartado, debiendo incluir información sobre los solventes de extracción.

PARTE II-F Estudios de estabilidad.

Se presentarán los resultados del estudio realizado a las sustancias activas y al producto terminado, en las condiciones de almacenamiento y envase propuestas, especificando los métodos analíticos empleados e incluyendo tabla de resultados de los índices evaluados a través del tiempo, ecuaciones y gráficos cuando proceda y propuesta del período de validez.

Para preparaciones farmacéuticas elaboradas a escala industrial los estudios de vida de estante deberán amparar como mínimo un período de validez de 12 meses.

Para drogas vegetales crudas y preparados vegetales como materiales de partida, los estudios de vida de estante deberán amparar como mínimo un período de validez de 6 meses.

Los estudios deberán cumplir el siguiente diseño:

1. Número de lotes (tres como mínimo).
2. Tipo de lotes (a escala piloto o industriales).
3. Frecuencia de ensayo (debe ser suficiente para establecer las características de calidad de la sustancia).
4. Especificaciones de calidad (índices físicos, químicos, microbiológicos).

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

1. Nombre de la sustancia activa o del producto.
2. Forma farmacéutica o estado físico del producto.
3. Condiciones de almacenamiento del estudio.
4. Características y tipo de envase primario utilizado.
5. Índices de calidad estudiados y límites de aceptación (de ser posible debe incluirse productos de degradación).
6. Métodos de análisis utilizados.
7. Lotes seleccionados aclarando si son pilotos o industriales.
8. Tabla de resultados en la que recoja lo siguiente.
 - Identificación de los lotes.
 - Fecha de fabricación de los lotes.
 - Fecha de cada uno de los análisis.
 - Datos obtenidos en cada uno de los análisis realizados.
9. Conclusiones en cuanto a propuesta de condiciones de almacenamiento y período de validez propuesto.

Si se presentan dificultades para la cuantificación de las sustancias activas, marcadores o productos de degradación, se aceptarán otras alternativas si están justificadas con datos científicos.

PARTE III INFORMACIÓN PRECLÍNICA

Los Medicamentos de Origen Natural de Categoría A, son aquellos que no se tiene referencia en cuanto a su utilización terapéutica, plantas medicinales extranjeras que no tienen tradición de uso en nuestro país o con muy poco conocimiento de su toxicidad y nuevas formas farmacéuticas diferentes de aquellas que establecieron su uso tradicional, por lo que serán aquellos medicamentos nuevos en el país y en el mundo. Los medicamentos incluidos en esta categoría deberán presentar toda la documentación con los requerimientos que se establecen en los apartados de Farmacología y Toxicología.

Aquellos Medicamentos de Origen Natural que contienen nuevas asociaciones con sustancias activas conocidas o no en nuestro país y/o el extranjero, o aquellas en las que no se conozcan algunas de las sustancias activas, estarán incluidos dentro de la categoría B. En todos estos casos se deberá presentar la documentación sobre el estudio farmacológico y toxicológico de la sustancia activa que no se conoce, además de presentar dicho estudio para la asociación.

Los Medicamentos de Origen Natural de Categoría C son aquellos con una o más de una sustancia activa que se emplean por primera vez en nuestro país pero se conocen en el extranjero, la documentación sobre el estudio farmacológico y toxicológico será sustituida por bibliografía cuando se trate de sustancias medicinales ya conocidas y suficientemente experimentadas de forma que su eficacia, seguridad de uso y reacciones adversas consten en la literatura científica. Se solicitará además la presentación de resúmenes sobre la acción farmacológica principal.

Para aquellos Medicamentos de Origen Natural de uso nacional establecido (Categoría D), no será necesario la presentación de los estudios preclínicos.

Las modificaciones de medicamentos de uso establecido en el país que incluyan nueva indicación o nueva vía de administración, presentarán los estudios farmacológicos y toxicológicos que avalen realizar estas modificaciones.

Para la evaluación de la información preclínica se presentará la documentación completa de los estudios realizados. La información general del ensayo contendrá:

- a) Caracterización de calidad de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o producto de ensayo (composición, estudios de estabilidad durante 6 meses al menos, parámetros de calidad y lote(s) estudiado(s).
- b) Criterios de la selección del ensayo.
- c) Justificación de la selección de dosis y variables de evaluación.
- d) Descripción de los materiales y métodos, resultados, análisis estadístico, conclusiones y bibliografía.

Los estudios estarán precedidos por un resumen de las investigaciones realizadas, con un análisis de los resultados más relevantes, acompañados de una tabla representativa. Las tablas resúmenes deberán contener información sobre vía de administración, especie animal, tipo de dosis, cantidad de sustancia por peso corporal, duración de la exposición, tipo de efecto y resultados más significativos. Los estudios se realizarán con modelos animales extrapolables al hombre y en su diseño se considerarán las normas éticas vigentes para la experimentación con animales de laboratorio y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

Se presentarán estudios realizados con la(s) sustancia(s) activa(s) con formulaciones y concentraciones similares a las del producto terminado. Serán necesarios estudios con el producto terminado cuando éste sea capaz de provocar variaciones importantes de las propiedades farmacológicas de la(s) sustancia(s) activa(s). Si en el curso de la investigación y desarrollo del medicamento se producen modificaciones en el proceso de manufactura, deberá presentarse un análisis de la comparabilidad de la formulación definitiva con la empleada en los ensayos, y de la relevancia de este hecho para los resultados preclínicos. Se repetirán los ensayos que sean necesarios en función de la magnitud del cambio.

Si se trata de una asociación de sustancias activas, los estudios considerarán cada sustancia activa por separado (cuando no existan estudios toxicológicos y farmacológicos realizados a las mismas con anterioridad) y la asociación de ellas en las proporciones en que se encuentran en el producto terminado.

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

Los diseños experimentales deben ajustarse por las normativas correspondientes al tema adoptadas por el CECMED o las normas de otros organismos reguladores, tales como ICH (Conferencia Internacional de Armonización) ISO (Organización Internacional de Normalización) y OECD (Organización Económica para el Desarrollo Cooperado). Debe declararse la normativa aplicada.

PARTE III-A Farmacología.

1. Farmacodinamia.

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

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

Los estudios llevados a cabo para determinar los efectos farmacodinámicos se presentarán en el siguiente orden:

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

Especialmente aquella que avale el uso terapéutico que se le dará al fármaco.

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

Se realizarán curvas dosis-efecto y ensayos de potencia o actividad relativa en los casos que corresponda. Se presentarán comparaciones con fármacos de referencia reconocidos si existen, así como los controles negativos con placebo o solvente. Se presentarán resultados de la actividad farmacológica de los metabolitos principales si se conocen. Se deberá determinar la dosis efectiva (DE₅₀), y la duración de la acción.

- **Mecanismo de acción.**

Cuando sea factible su determinación, se deben extrapolar los resultados de los experimentos al humano y relacionarlos con el objetivo terapéutico del uso del fármaco. Se aceptará la omisión del mecanismo de acción cuando no sea posible su determinación por las características intrínsecas del producto y esto no implique una afectación en la evaluación riesgo/beneficio del fármaco.

2. Farmacocinética.

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

PARTE III-B..Toxicología.

Debe poner de manifiesto la toxicidad potencial de la(s) sustancia(s) con acción farmacológica y los efectos no deseables que pudieran producirse en humanos en las condiciones de uso propuestas. Se debe valorar estos efectos en los modelos animales establecidos y presentar resultados de anatomía patológica.

Una vez determinada su acción farmacológica se deben presentar en cada ensayo:

- a) Sobre los animales: especie, línea, sexo, edad, evolución del peso corporal, consumo de alimentos y su variación durante el ensayo.
- b) Preparación empleada: dosis, forma, frecuencia de administración y tiempo de exposición.
- c) Condiciones experimentales: incluyendo dieta y condiciones del entorno experimental (temperatura, humedad, tipo de climatización, frecuencia de cambios de encamado, fotoperíodo, características de la estancia, tipo de dieta y procedencia).
- d) Resultados y valoración de los efectos en los modelos animales establecidos.

Cuando la sustancia evaluada se administre en el agua o con el alimento, se presentará, además información sobre la estabilidad del producto en estas condiciones.

Para medicamentos de uso tradicional establecido, se tendrán en cuenta los estudios etnomédicos y etnoalimentarios.

Adicionalmente el CECMED podrá solicitar información toxicológica complementaria para el caso que considere necesario, según la forma de uso y las indicaciones del medicamento.

Con el objetivo de garantizar la seguridad del medicamento de origen natural y teniendo en cuenta las condiciones de uso del mismo, se exigirán los siguientes estudios ajustándose a las normas regulatorias a las que se hace referencia en la Parte III Información Preclínica.

1. Ensayos de toxicidad aguda.

Deberán presentar estudios en los cuales el efecto producido por la administración de una o varias dosis, en un período generalmente menor a 24 horas, es observado hasta 14 días. Se determinarán los síntomas y signos de los efectos adversos no letales ya sea, demostrando que las dosis evaluadas son suficientemente altas con relación a la dosis que presenta actividad farmacológica o presentando la **DL₅₀**. Entre las vías de administración se incluirán las propuestas para utilizar en humanos, además de otra vía que garantice la absorción. Estos estudios se realizarán en especies roedoras de ambos sexos y no roedoras del mismo sexo. Deben además presentar los resultados que se alcancen para los niveles de dosis que se empleen durante el estudio: dosis mínima, intermedia y máxima, al igual que al realizarse el estudio a un nivel de dosis límite.

2. Irritación y sensibilidad.

Se realizará cuando el producto lo requiera según su forma farmacéutica y vía de administración. Estos estudios deben realizarse según las normas regulatorias a las que se hace referencia en la Parte III Información Preclínica.

3. Ensayos de toxicidad subcrónica.

Deben presentar estudios que permitan realizar una evaluación de los efectos adversos observados en animales de laboratorio por la administración repetida de dosis de una sustancia activa, a través de períodos de 2 semanas a 3 meses de administración. Deben además presentar los resultados que se alcancen para los niveles de dosis que se empleen durante el estudio: dosis mínima, intermedia y máxima, al igual que al realizarse el estudio a un nivel de dosis límite.

4. Ensayos de toxicidad crónica.

Deben presentar estudios de toxicidad crónica para evaluar ciertos medicamentos incluidos en categorías de riesgos especiales tales como contraceptivos orales y bloqueadores β . El tiempo de duración del estudio se extiende de 6 meses a 7 ó 10 años y se efectúan generalmente en perros o monos. Por requerir este estudio de un período prolongado para su ejecución, por sus características, pueden durar hasta las primeras fases de los estudios clínicos. Deben además presentar los resultados que se alcancen para los niveles de dosis que se empleen durante el estudio: dosis mínima, intermedia y máxima, al igual que al realizarse el estudio a un nivel de dosis límite.

En el caso de aquellos estudios de toxicidad donde la vía de administración para la cual se requiere el estudio, no se encuentre regulada por ISO, OECD e ICH a diferencia de los otros estudios toxicológicos, deben presentar la referencia de donde se tomó y la descripción de la técnica utilizada.

5. Toxicogenética.

5.1. Generalidades.

Según los ensayos que se realizan en el país es necesario presentar dos estudios *in vitro*, uno a nivel génico y otro a nivel cromosómico, de obtenerse respuesta positiva en los ensayos *in vitro* se debe proceder a realizar el ensayo *in vivo*. Los ensayos se realizarán en dependencia del uso del fármaco y se deberá presentar como mínimo los resultados de la batería siguiente.

Etapa I *IN VITRO*:

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

Etapa II *IN VIVO*:

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

La información brindada deberá incluir:

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

6. Estudio de la función reproductora.

Estos estudios deben presentarse de forma obligatoria para todo nuevo medicamento que se pretende emplear en pacientes en edad reproductiva y evaluarán los tres segmentos: fertilidad, teratogénesis y efecto perinatal y postnatal.

a) Estudios de la fertilidad y capacidad general de la reproducción.

Se presentarán estudios donde se evalúe la fertilidad femenina y masculina. Se ofrecerá información sobre el tiempo de tratamiento previo al apareamiento y la selección de las dosis, debiendo asegurar una vía adecuada que garantice que el producto llegue a las gónadas.

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

b) Estudios de teratogenicidad.

Se presentarán estudios realizados en especies roedoras y no roedoras. Se administrarán por la vía propuesta para su uso, si esta vía asegura un adecuado nivel de exposición al medicamento, si no fuera así, deberá incluirse una vía adecuada.

Se plasmará información sobre la incidencia espontánea y tipos de malformaciones que ocurren en la especie y línea empleada.

c) Estudios sobre las etapas perinatal y postnatal.

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

7. Carcinogenicidad.

Se presentarán los estudios cuando:

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

El informe a presentar deberá incluir:

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

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

PARTE IV INFORMACIÓN CLÍNICA

Los medicamentos de Categoría A y B presentarán estudios de todas las fases de los ensayos clínicos según lo establecido en este capítulo, a los Medicamentos Herbarios Tradicionales que estén dentro de esta categoría se les realizará al menos un ensayo clínico Fase III. Los medicamentos de Categoría C presentarán las publicaciones y los resúmenes de los ensayos clínicos y además se aceptarán otros tipos de estudios clínicos e información de su uso etnomédico y alimentario. Se solicitarán otros estudios cuando sean imprescindibles para establecer una relación riesgo/beneficio adecuada para la indicación propuesta. Para los medicamentos de Categoría D no es requisito indispensable la presentación de la documentación clínica, se presentarán los resultados de los estudios de farmacovigilancia y la documentación referente a estudios de postcomercialización.

PARTE IV-A Ensayos clínicos.

Para los medicamentos de la Categoría A y B se presentarán los resultados de los ensayos realizados (Fase I, II y III) siguiendo los principales aspectos de los protocolos, métodos analíticos utilizados, diseño de la investigación y cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas vigentes. Se incluirán en estos la farmacodinamia y la farmacocinética cuando se hayan realizado. Los resultados deberán expresarse fundamentalmente en términos de seguridad y eficacia.

Cada estudio incluirá:

- a) Características clínicas de los ensayos: población, número de pacientes, selección, distribución, dosis, tiempo de tratamiento, si es controlado o no y la información del grupo control. Se incluirá la información de grupos con especial sensibilidad (ancianos, niños, embarazadas y pacientes con determinados procesos patológicos).
- b) Resultados en términos de eficacia (incluye evaluación clínica, criterio principal y otros criterios de eficacia).
- c) Resultados clínicos relativos a la seguridad.
- d) Evaluación estadística de los resultados.
- e) Presentación de resultados clínicos y de laboratorio en forma de tablas.
- f) Discusión y conclusiones.

- g) Anexos.
- h) Datos individuales de los pacientes.
- i) Referencias bibliográficas.

Para la realización de los ensayos clínicos con Medicamentos Herbarios se debe seguir la indicación y el diagnóstico por la medicina occidental.

Los tipos de ensayos clínicos son:

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación en los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad y tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo Clínico Fase II: Su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto a investigar en los pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto a investigar en los pacientes. Este ensayo está diseñado para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización. Pueden utilizarse para evaluar relación dosis-efecto, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas y para la administración por largos períodos, entre otros.

Ensayo Clínico de Fase IV: Describe el estudio del medicamento en una población muy numerosa, generalmente la que recibe el medicamento cuando el mismo ha sido autorizado para uso clínico. Esta fase es también denominada “fase de vigilancia postcomercialización” o “fase de mercadeo controlado”.

Aunque los ensayos clínicos son realizados por fases, en determinados estudios no se deslinda una fase de otra y pueden solaparse (Fase I-II, Fase II-III). No se realizará determinada fase cuando su omisión no implique una pérdida de la información imprescindible para evaluar la seguridad y eficacia del producto. Se exigirá determinada fase cuando sea necesario para determinar aspectos referentes a la seguridad del uso del fármaco.

PARTE IV-B Otros estudios clínicos, información de uso etnomédico y alimentario.

En la investigación clínica podrán ser presentados los estudios de utilización como parte de la información de solicitud de Registro de los medicamentos de Categoría B. En los medicamentos de Categoría C, estos estudios sólo podrán ser presentados como parte de la información postcomercialización. La metodología empleada, será la aceptada para estos estudios, dentro de los que se incluyen, los estudios transversales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y otros. Además se presentará la documentación bibliográfica del uso tradicional como medicamento o como alimento.

La documentación referente a los aspectos tratados en este acápite debe reflejar lo siguiente:

- a) Copia de los artículos originales o trabajos realizados.
- b) Referencias bibliográficas del uso clínico y/o tradicional del producto.
- c) Experiencia clínica avalada por la descripción detallada de su utilización.
- d) Estudios donde aparezcan las enfermedades o afecciones tratadas, número de casos, posología, tiempo de tratamiento, evolución de los pacientes.
- e) Interacciones confirmadas o posibles del medicamento.
- f) Descripción de los efectos farmacológicos y clínicos de los constituyentes activos si se conocen.

g) Usos etnomédicos y alimentarios, así como otros usos conocidos por la población.

Los solicitantes del Registro contestarán adecuadamente y en el tiempo establecido, cuando el CECMED requiera de información adicional necesaria para evaluar riesgo o beneficio, o ambos del medicamento natural.

Adicionalmente el CECMED podrá solicitar información clínica complementaria para los casos que considere necesario, pudiendo solicitar la realización de ensayos clínicos adicionales para el Registro o la renovación del medicamento.

PARTE IV-C Información postcomercialización.

Como parte de la información postcomercialización se podrán presentar los estudios de utilización de medicamentos, seguimiento intensivo de eventos adversos, notificación espontánea de reacciones adversas medicamentosas, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y metaanálisis.

Los Titulares del Registro prepararán informes sobre vigilancia postcomercialización que serán enviados al CECMED con la siguiente frecuencia:

- Categoría A y B: al año, a los 3 años, a los 5 años y cada 5 años posteriormente.
- Categoría C y D: cada 5 años.

Cuando se realicen estudios postcomercialización, la información deberá ir acompañada de un análisis crítico de la relación riesgo/beneficio del medicamento y deberá incluir los siguientes aspectos:

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

Los Titulares del Registro contestarán adecuadamente a las solicitudes realizadas por el CECMED sobre información adicional necesaria para evaluar riesgo/beneficio de un medicamento comercializado.

Cuando se realicen estudios farmacoepidemiológicos analíticos, el informe final de estos estudios deberá ser presentados al CECMED.

BIBLIOGRAFÍA

1. Requisitos para las solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de uso Humano, 2 000.
2. Lineamientos de la OMS para Evaluación de Medicamentos Herbarios. Juana Mejía de Rodríguez. CYTED. 2da. Reunión de Coordinación Internacional de la Red Iberoamericana de Productos Fitofarmacéuticos (Riprofito). Pág 41.
3. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fourth report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863).
4. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty- ninth report. Geneva, World Health Organization, 1984 (WHO Technical Report Series, No. 704).
5. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- second report. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823).
6. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- third report. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO Technical Report Series, No. 834).
7. Legislación en Iberoamérica sobre Fitofármacos y Productos Naturales/ Mildred García González, editor: Armando Cáceres. -1.ed.- San José, C. R. : Editorial de la Universidad de Costa Rica: CYTED, 2000. 396 p.
8. Regulation on Tradicional Medicine: European Experience. Hubertus Cranz. CYTED. Memoir of Section VI. Standardización, Quality Control and Registration of Herbal Medicinal Products. Pág 7
9. I Grupo de Trabajo EAMI
Preparados a base de Plantas Medicinales. Fitofármacos.
10. Working Group on the Safety and Efficacy of Herbal Medicine. Reper series No.: RS/92/GE/15 (PHL).
11. Draft Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products, revision 18/4/00.
12. Final proposals for Revision of the Note for Guidance on Quality of Herbal Remedies. Emea. 1998.
13. Proposal for a Note for Guidance on Non-clinical Testing of Herbal Drug Preparations with Long-term Marketing Experience-Guidance to Facilitate Mutual Recognition and Use of Bibliographic Data. Emea 1999.
14. Final Comments for Revision of Notice to Applicants Volume 2ª part 1.4.2. Bibliographical Applications. Emea 1999.
15. Guidelines for the assessment of herbal medicines, (aprobado en la VI ICDRA) Realizada en Ottawa, 1991.
16. Quality control methods for medicinal plant materials (WHO/PHARM/92.559).
17. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. Suppementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products (WHO/PHARM/93.561).
18. Regulatory situation of Herbal Medicine: A world review (WHO/TRM/98.1).

ANEXOS

ANEXO 1 Requisitos formales de la documentación de solicitudes de trámites.

La documentación presentada para las solicitudes de trámites de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de origen natural para uso Humano, deberá cumplir con los siguientes requisitos:

En cuanto a su forma:

- a) *Número de ejemplares:* Se presentarán dos ejemplares (original y copia).
- b) *Idioma:* Se escribirá en idioma español, con excepción de aquellos casos que el CECMED autorice a presentar la documentación en idioma inglés.
- c) *Formato de presentación:*
 - La información incluida en el expediente debe presentarse en carpetas o file autosoportables, identificadas con el nombre del producto, forma farmacéutica y el contenido general del expediente.
 - Las hojas del expediente deben ser de papel semibond o calidad superior y sus dimensiones deben ser de 8 ½ x 11", 8 ½ x 13" o A₄, de acuerdo con las carpetas o file que se utilicen.
 - La impresión de la información del expediente debe realizarse mediante un procesador de texto o letra impresa con caracteres legibles. El tamaño de la letra no debe ser inferior a 10. El margen izquierdo no debe ser menor de 3 cm para permitir archivar los documentos sin afectar la escritura del texto.
 - Los anexos deben ser citados en el contenido de la documentación presentada.
 - La documentación presentada debe estar precedida por un índice general que incluya los volúmenes con sus correspondientes acápite y las páginas que contienen cada uno de ellos. Cada volumen independiente debe a su vez incluir un índice que enumere los aspectos específicos que contiene.
 - Cada hoja debe estar paginada de forma consecutiva.
 - La documentación presentada debe estar precedida por un índice general que incluya los volúmenes con sus correspondientes acápite y las páginas que contienen cada uno de ellos. Cada volumen independiente debe a su vez incluir un índice que enumere los aspectos específicos que contiene.
 - La información presentada debe seguir el orden establecido en los Requisitos vigentes.
- d) *Modelo de solicitud:* Las solicitudes de trámites se realizarán mediante un modelo oficial de solicitud (ver Anexo 1) que reflejará toda la información correspondiente al tipo de trámite en cuestión y la firma del solicitante.
- e) *Confidencialidad:* La documentación del expediente del producto se utilizará solamente a los efectos de la solicitud del trámite por el personal autorizado para ello y será conservada bajo condiciones adecuadas de almacenamiento y acceso. Si en algún caso se requiere de mayor restricción o se desea particularizar en los límites del tratamiento antes mencionado, deberá comunicarlo al CECMED.

ANEXO 2 Modelo de solicitud de trámite.



☒ Calle 200 e/ 17 y 19 No. 1705, Apdo. Postal 16065, CP 11600, Ciudad de La Habana, CUBA
☎ (537) 21 8823, Fax: (537) 21 4023, Correo E-: cecmed@cecmed.sld.cu

SOLICITUD DE TRAMITE DE INSCRIPCIÓN, RENOVACIÓN O MODIFICACIÓN PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS DE ORIGEN NATURAL.

PARA EL USO EXCLUSIVO DEL CECMED		
No. de Entrada:	Fecha:	Firma:

PARA USO DEL SOLICITANTE	
Nombre y Dirección del Titular del Registro	
_____	Teléfonos _____ Fax _____ E-mail _____
Nombre y Dirección del (los) Proveedor y/o Fabricante (s) de Materiales de Partida	
_____	Teléfonos _____ Fax _____ E-mail _____
Nombre y Dirección del (los) Fabricante (s)	
_____	Teléfonos _____ Fax _____ E-mail _____
Nombre y Dirección de la Persona de Contacto para el Trámite	
_____	Teléfonos _____ Fax _____ E-mail _____
Nombre y Dirección de la Empresa que realiza el Control de la Calidad	
_____	Teléfonos _____ Fax _____ E-mail _____

Solicita la:	Inscripción	Renovación	Modificación	del producto:
Nombre Científico:	_____	Fortaleza _____	Forma Farmacéutica _____	_____
Nombre Común:	Vía de Administración _____			
Presentación (es) Descripción del envase propuesto para el trámite (tipo y contenido)				
Envase Primario	_____		Envase Secundario Requerido para la Comercialización	
1. _____	_____		1. _____	
2. _____	_____		2. _____	
3. _____	_____		3. _____	
Embalaje _____				
Vencimiento y condiciones de almacenamiento _____				
Nivel de distribución propuesto _____			Categoría _____	
Composición completa por unidad posológica: Cada _____ contiene:				

Especificaciones de calidad que amparan a:				
Sustancia(s) activa(s) Propias del Fabricante _____		Nombre y Edición de Farmacopea _____		
Producto Terminado Propio del Fabricante _____		Nombre y Edición de Farmacopea _____		
ADJUNTOS: Certificado de Libre Venta (para Productos de Importación) SI NO				
Constancia de pago de la Cuota inicial de Inscripción SI NO				
Muestras del producto terminado SI NO Cantidad _____				
Sustancias de referencias SI NO				
Bloques de Información: Parte I SI NO Parte II SI NO Parte III SI NO Parte IV SI NO				

Para los casos de Renovación en el Registro de Medicamentos:

Vigente hasta: _____

Variaciones con relación al producto aprobado SI NO En caso afirmativo destaque los aspectos fundamentales:

Para los casos de Modificación en el Registro de Medicamentos:

Justificación de la Modificación solicitada _____

Aspectos que se modifican _____

Adicionalmente para la Modificación de Cambio de Fabricante:

Nombre y dirección del (los nuevo (s) Fabricante (s) propuesto (s):

1. _____
_____ Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect. _____

2. _____
_____ Teléfonos _____ Fax _____ Correo Elect. _____

ADJUNTOS: Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas del (los) nuevos (s). SI NO
Muestras de los materiales impresos modificados o de los proyectos de texto para los mismos SI NO
Cesión parcial o total de derechos de producción del Titular a favor del (los) nuevo (s) Fabricante(s) SI NO

El Solicitante del Registro **DECLARA** que la información anteriormente descrita es verídica y coincide exactamente con la documentación que se adjunta.

Firma del Solicitante

INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO Y PRESENTACION DE UNA SOLICITUD DE TRAMITE EN EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS

GENERALIDADES

Las solicitudes deben formularse personalmente en el Departamento de Archivo y Secretaría, debiendo permanecer el solicitante en la misma hasta realizar la entrega completamente y regresar en el término de 10 días para comprobar si su solicitud se aprueba o se rechaza, y en este último caso, retirar la documentación.

Se llenará un modelo por cada producto y trámite que se solicite.

PRIMER BLOQUE

La información de este primer bloque, es para uso exclusivo del CECMED, por lo que su llenado no corresponde al solicitante.

SEGUNDO BLOQUE

Nombre y dirección del Titular del Registro, del(los) fabricante(s) y la Persona de Contacto para el trámite: En todos los casos se describirá el nombre completo, Dirección Postal, Número de Teléfono, Fax y Correo Electrónico en caso de disponerse. Si se trata de Firmas Extranjeras, esta persona debe tener localización en el país.

TERCER BLOQUE

Se marcará con una cruz en el trámite que se desea solicitar, a saber:

Inscripción, Renovación o Modificación.

Nombre: Corresponde al nombre del medicamento, comercial o genérico.

Fortaleza: Se anotará el contenido de la sustancia activa por unidad de dosis, lo que se llenará solamente para el caso de monofármacos.

Forma Farmacéutica: Se describirá la forma farmacéutica.

Denominación Común Internacional (DCI) o nombre común de(las) sustancia(s) activa(s): Se describirá la denominación común internacional para cada uno de los principios activos presentes y en su defecto el nombre genérico.

Vía de Administración: Se describirá(n), la(s) vía(s) de administración del medicamento.

Presentación(es): Se describirán en secuencia, las presentaciones con el envase primario que se desea comercializar en Cuba con su correspondiente envase secundario, ya sea destinado al paciente o a la unidad hospitalaria.

Embalaje: Se describirá brevemente el embalaje correspondiente a las presentaciones antes descritas.

Vencimiento y Condiciones de Almacenamiento: Se describirá el período de validez propuesto para el medicamento en Cuba y sus condiciones de almacenamiento, tomando en cuenta la ubicación en la zona climática IV.

Nivel de distribución propuesto: Señale el modo de dispensación que propone.

CUARTO BLOQUE

Se llenará solamente si el trámite que se encuentra solicitando es el de Inscripción en el Registro de Medicamentos.

Categoría: Marque A, B, C o D, de acuerdo con la Categoría del medicamento de origen natural en Cuba, definida por la novedad de la(s) sustancia(s) activa(s) que contiene.

Composición completa por unidad posológica: Describa todos los componentes presentes en la unidad posológica o de dosis del medicamento con sus cantidades, expresadas en el Sistema Internacional de Unidades.

Especificaciones de calidad que amparan a la sustancia activa y el producto terminado: Se señalará según corresponda, si responde a calidad original del fabricante o si está reportada en Farmacopea(s), aclarando cual y si es necesario, especificando la edición. Cuando no se especifique edición, se asumirá que se trata de la vigente.

Adjunto: La realización de este trámite implica la obligatoria presentación de los aspectos que aquí se relacionan.

Muestras del producto terminado: Se especificará la cantidad, debiendo entregarse la suficiente para realizar tres series de análisis.

Bloques de Información: Se marcarán con una cruz los bloques informativos presentados, para lo que debe tomarse en cuenta la categoría del medicamento cuya inscripción se solicita.

QUINTO BLOQUE

Se llenará solamente si el trámite que se encuentra solicitando es el de Renovación del Registro de un medicamento.

Variaciones con relación al producto aprobado: Especificar si ha habido o no variación en el producto y/o su información y en caso positivo, destacar los aspectos fundamentales.

SEXTO BLOQUE

Se llenará solamente si el trámite que se encuentra solicitando es el de Modificación al Registro de un medicamento.

Justificación de la Modificación solicitada: Se señalarán las causas que justifique la Modificación objeto del trámite.

Aspectos que se modifican: Describir en forma de resumen, los aspectos objeto de Modificación.

Adjuntos: La realización de este trámite implica la obligatoria presentación de los documentos que aquí se relacionan.

Muestras del producto terminado: Se especificará la cantidad, debiendo entregarse la suficiente para realizar tres series de análisis.

Adicionalmente para la Modificación de Cambio de Fabricante: Cuando se trata de una Modificación en la que se solicita cambio del fabricante o inclusión de nuevos fabricantes para el medicamento, se detallará: Nombre y dirección del(los) nuevo(s) fabricante(s) propuesto(s), Teléfonos, Fax, Correo electrónico y los adjuntos relacionados.

Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas del (los) nuevo (s) fabricante (s). Se adjuntará solamente en los casos en que se trate de un productor que se presente por primera vez en el CECMED.

ANEXO 3 Requerimientos de las solicitudes de trámites.

REQUISITOS	SOLICITUDES DE TRÁMITES			
	INS	REN	MOD	
			TIPO I	TIPO II
Solicitud de trámite mediante el modelo de solicitud.	X	X	X	
Notificación de las variaciones de tipo II que se presente.				X
Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Venta (para los productos de importación).	X	X		
Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.	X	X		
Documentación que avale las variaciones de Tipo I que se realicen.			X	
Documentación para el Registro con las partes integrantes que la contienen dependiendo de la categoría del medicamento.	X	X		
Actualización según los avances científicos de las partes de la documentación que lo requieran o la declaración del solicitante de que no se han producido variaciones.		X		
Constancia de pago de la cuota establecida.	X	X	X	
Muestras de los materiales de envase impresos e información para médicos o en su defecto los proyectos de texto y muestras de los materiales de promoción del producto.	X	X	X ¹	
Muestras del producto terminado.	X	X	X ²	
Sustancias de referencias.	X	X		

1 Muestra de los impresos en caso que se requieran.

2 Muestras del producto terminado en caso que se requiera dependiendo de la modificación.

ANEXO 4 Información sobre el medicamento que debe brindarse al paciente en los textos de los materiales de envase impresos.

1. Nombre del producto (si se trata de monofármaco con nombre comercial debe señalarse también el nombre de la sustancia activa y origen).
2. Forma farmacéutica.
3. Medicamento Natural.
4. Vía de administración.
5. Número de unidades, peso o volumen contenidos en el envase.
6. Contenido de la droga vegetal cruda o de la(s) sustancia(s) activa(s) y del solvente, expresado en el Sistema Internacional de Unidades.
7. Identificación del fabricante.
8. Indicaciones (solo aparecerán las principales y en lenguaje claro y comprensible para el paciente).
9. Contraindicaciones.
10. Advertencias.
11. Precauciones.
12. Reacciones adversas.
13. Interacciones medicamentosas (las que tengan repercusión clínica).
14. Posología (debe describirse en forma clara y comprensible para el paciente).
15. Instrucciones para su uso, si procede.
16. Requisitos para el almacenamiento, si los hubiera.
17. Número de lote.
18. Fecha de vencimiento.
19. Precio, para los medicamentos producidos nacionalmente y que no sean de uso exclusivo para hospitales.

INFORMACION SOBRE EL MEDICAMENTO DIRIGIDA A MEDICOS Y PERSONAL ESPECIALIZADO

Información amplia y detallada de los acápite 1 al 4 y 6 al 15 descritos anteriormente y adicionalmente:

1. Requisitos para su consumo.
2. Nombre químico.
3. Similar comercial (para medicamentos de producción nacional).
4. Farmacología (farmacocinética y farmacodinamia).
5. Sobredosis.
6. Cuidados especiales con el medicamento.
7. Presentación.

El CECMED puede solicitar información adicional en los casos en que lo considere necesario.

ANEXO 5 Aspectos a contemplar en el certificado de análisis.

Los certificados de análisis se presentarán en conformidad con las especificaciones de calidad declaradas correspondientes a:

Sustancia(s) activa(s).

Producto en proceso, si procede.

Producto terminado.

Sustancia(s) de referencia(s).

Todos los certificados deben incluir:

- Nombre de la sustancia o producto terminado.
- Identificación del lote.
- Fecha y lugar de fabricación.
- Tamaño del lote.
- Índices de calidad físicos, químicos y microbiológicos con sus límites y resultados.
- Vencimiento, cuando proceda.
- Fecha y lugar de análisis, firma del analista, supervisor y decisión de conformidad o no con las especificaciones.
- Referencia bibliográfica.

Para los productos nacionales elaborados con sustancia(s) activa(s) de importación se presentarán los certificados de análisis con la comprobación de la calidad por el fabricante del producto.