

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,

20/03/07 AÑO VII

NÚMERO 00 -52

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmec.sld.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información: Comunicación de Riesgo No. 1/2007 Diatrizoato de Maglumina Compuesto, inyección.

Resolución No. 89/2006. Regulación No. 19/2006 Requisitos y procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos. Resolución No. 07/2007.

INFORMACIÓN SOBRE DIATRIZOATO DE MEGLUMINA COMPUESTO, INYECCIÓN

La Inyección de Meglumina Diatrizoada Compuesta, cuyo fabricante es Shanghai Xudong Haipu Pharmaceutical Co., Ltd.; de la R. P. China, es una de las especialidades farmacéuticas utilizadas como agente de diagnóstico en el Sistema Nacional de Salud; la cual cuenta con la Autorización Sanitaria correspondiente para su circulación en el país. Se presenta en caja con 10 ampollitas, 5 de ellas con 1 mL, y las restantes con 20 mL.

El CECMED ha detectado la circulación de esta especialidad farmacéutica con materiales de envase cuya información es errónea e insuficiente y puede inducir errores en su uso, por lo que es necesario rectificar y ampliar la información de uso de este medicamento.

Indicaciones: Medio de contraste para pielografía, visualización de cavidades cardíacas y grandes vasos, angiocardiógrafa derecha o izquierda, convencional o selectiva, de órganos o sistemas con mucho caudal sanguíneo, angiografía cerebral, aortografía torácica o abdominal, arteriografía selectiva, fistulografía, flebografía, colangiografía, tomografía axial y exploraciones radiológicas diversas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad frente a los medios de contraste yodados. Enfermedad cardiovascular severa, hipertiroidismo, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática severa, macroglobulinemia de Waldenstrom, hemorragia subaracnoidea. No puede ser usado en los ventrículos cerebrales, canales vertebrales ni cavidad subaracnoidea.

Precauciones: Embarazo: categoría de riesgo D. Lactancia Materna: compatible. Niños: riesgo de efectos adversos. Adulto mayor: utilizar con cautela según función renal, riesgo de efectos adversos. Insuficiencia renal insuficiencia hepática. Diabetes mellitus. Hipertiroidismo latente. Insuficiencia cardíaca o circulatoria. Mieloma múltiple: riesgo en caso de deshidratación, puede precipitar una insuficiencia renal mortal. Antecedentes de asma o de Múltiple: riesgo en caso de deshidratación, puede precipitar una insuficiencia renal mortal. Antecedentes de asma o de alergias, Se ha reportado incompatibilidad con algunos antihistamínicos. Hipertensión arterial severa. Feocromocitoma. Hemofilia. Interfiere con las

pruebas de función tiroidea, con exámenes de laboratorio de orina y pruebas de coagulación sanguínea. Dado el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, el equipo de reanimación debe estar disponible de manera inmediata cuando se realizan las exploraciones radiológicas. Incompatibilidades: no mezclar con otros medicamentos intravenosos.

Reacciones adversas:

- *Frecuentes:* urticaria, eritema, taquicardia, petequias, náuseas, vómitos, diarrea, sabor metálico, sofocos, sensaciones de calor, fiebre, debilidad, mareo, cefalea, tos, rinitis, sudoración, estornudos, lagrimeo, alteraciones visuales, prurito, aumento del tamaño de glándulas salivales, palidez, trastornos cardíacos, trastornos hemodinámicos e hipotensión, coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis y depresión de los factores de la coagulación, proteinuria, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda.

- *Ocasionales:* reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad, hipertiroidismo, dolor a la inyección, la extravasación puede producir lesión tisular, tromboflebitis, trombosis, venospasmo y embolismo.

- *Raras:* muerte súbita, arritmia cardíaca y respiratoria, shock anafiláctico, colapso cardiovascular, edema angioneurótico, coma, crisis convulsiva, parálisis, rigidez, edema pulmonar.

Interacciones: Biguanidas: causa acidosis láctica en pacientes con neuropatía diabética; discontinuar 48 horas antes y reiniciar uso tras recuperación de función renal. B bloqueadores: agravan reacción de hipersensibilidad. No debe mezclarse con medicamentos o sustancias que produzcan una variación en el pH o contengan sales metálicas, para evitar la posible precipitación del contraste. Alteraciones en las pruebas de laboratorio: pruebas de función tiroidea (captación de yodo reducida por 8 a 10 semanas); pruebas de función hepática.

Advertencias: Antes de su uso se aconseja una prueba dérmica para conocer si el individuo es alérgico al yodo (prueba para la que se encuentran disponibles las ampollitas de 1 mL incluidas en la presentación del producto). En la solución inyectable pueden observarse cristales, los que se redisuelven al colocar la ampollita en agua caliente; la solución será empleada una vez que alcance la temperatura corporal.

Posología: Radiología diagnóstica: adultos: 20 mL por vía i.v. (en no menos de 15 min), 10 min antes de la realización del examen.

Tratamiento de sobredosis o efectos adversos: Medidas generales

Información básica al paciente: No conducir ni operar maquinarias pesadas en las primeras 24 horas por

posibilidad de reacciones tardías. Protéjase de la luz y rayos X secundarios.

Se declaran las condiciones de uso de la especialidad farmacéutica Inyección de Meglumina Diatrizoada Compuesta, cuyo fabricante es Shanghai Xudong Haipu Pharmaceutical Co., Ltd., de la R. P. China; con el objetivo de ampliar la información declarada en la literatura interior del producto.

Nombre del medicamento: Inyección de Meglumina Diatrizoada Compuesta

Principio activo: Sodio diatrizoado y Meglumina diatrizoada

Presentación: Caja con 5 ampolletas con 1 mL y 5 ampolletas con 20 mL

Titular: China National Medicines & Health Products Import & Export Co., Ltd., (MEHECO)

Fabricante: Shanghai Xudong Haipu Pharmaceutical Co., Ltd.; de la R. P. China

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 89 /06

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud y Director en funciones del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de Agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran, otorgar certificados, licencias, autorizaciones, otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

POR CUANTO: La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los productos biológicos sean fabricados de acuerdo a los principios básicos de la Buenas

Prácticas de Producción y que los mismos requieren de regulaciones y controles de calidad especiales debido a su propia naturaleza, en particular vacunas y hemoderivados; y constituyendo la Liberación de Lotes una de las funciones básicas establecidas para una Autoridad Reguladora de Medicamentos, resulta necesario el establecimiento de los “Requisitos y Procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos”

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas:

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor los “Requisitos y Procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos” que se adjuntan a la presente resolución y forma parte integrante de la misma

SEGUNDO: El CECMED queda encargado del cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como para aprobar su periódica actualización en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

TERCERO: Derogar la resolución 19/2000 que establece los “Requisitos para la liberación de lotes de vacunas”.

NOTIFÍQUESE, a fabricantes, comercializadoras, representantes e importadores de productos biológicos de uso humano.

COMUNIQUESE, al Jefe del Programa Nacional de Inmunización, Jefe de Enfermedades Zoonóticas, Jefe del Programa de Sangre y al Director del Instituto de Hematología e Inmunología.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

Dada en Ciudad de La Habana, a los 06 días del mes de Septiembre del 2006.
“Año de la Revolución Energética en Cuba”

Dr. Rafael Pérez Cristiá
Director

CONTENIDO

1. GENERALIDADES
2. DEFINICIONES
3. RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO
4. PROCEDIMIENTO
5. EXCENCIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS DEL PROCESO DE LIBERACIÓN
6. BIBLIOGRAFÍA.

1 GENERALIDADES

- 1.1. La liberación de lotes para vacuna y otros productos biológicos, constituye una de las funciones básicas definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para una Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM). Debido a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos, cada lote de un producto biológico puede considerarse único por lo que requiere de un control independiente. Por consiguiente, estos productos están sujetos a verificación exhaustiva de las etapas críticas de producción y sus controles por las ARM, sobre la base lote a lote, a partir de requisitos establecidos.
- 1.2. La presente Regulación establece los requisitos y procedimientos generales para la Liberación de lotes de productos biológicos por el CECMED. La misma, también describe el sistema para el intercambio de información entre la Autoridad Reguladora de Medicamentos y los solicitantes de la Liberación de Lote a través de los documentos utilizados para dicha comunicación.
- 1.3. Cualquier modificación a lo establecido en la presente Regulación, deberá ser consultado previamente con el CECMED, el cual realizará el análisis caso a caso.
- 1.4. La Liberación de Lotes por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es aplicable a todos los productos biológicos, ya sean de producción nacional o de importación.
- 1.5. Este proceso es de carácter obligatorio para todos los lotes de vacunas y derivados sanguíneos de origen humano procesados industrialmente (hemoderivados). En el caso de otros biológicos (anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes) se realizará a solicitud del cliente o cuando el CECMED lo considere necesario.
- 1.6. La liberación de lotes de producto biológico a granel o de ingrediente farmacéutico activo podrá realizarse a solicitud del cliente. En este caso se aplicarán los acápites que le correspondan de la presente regulación.

La liberación de estos lotes se aprobará mediante la emisión del Certificado de Liberación de IFA o de Granel según corresponda.

- 1.7. Estarán facultados para solicitar la liberación de lotes, en lo adelante solicitante, el Titular del Registro para el caso de productos de fabricación nacional y el importador para productos de importación, a excepción, de los productos recibidos a través de donaciones; en este caso el solicitante será la Unidad Nacional de Producciones Especiales y Abastecimiento (UNPEA) del Ministerio de Salud Pública.
- 1.8. Este documento sustituye la Regulación 19-2000 "REQUISITOS PARA LA LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS".

2 DEFINICIONES

A los efectos de esta regulación se considera:

Cadena de Frío: Sistema utilizado para mantener y distribuir productos en las condiciones de almacenamiento establecidas por su fabricante y que aseguran su calidad y estabilidad. Sistema de almacenamiento y transportación diseñado para el mantenimiento del producto en las condiciones requeridas hasta su llegada al consumidor.

Desviación: Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.

Distribuidor Mayorista: Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado autorización para almacenar, comercializar y distribuir los medicamentos de uso humano, dirigidos a unidades del Sistema Nacional de Salud o a otras unidades e instituciones no pertenecientes a dicho sistema y que deberá contar además con la correspondiente Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED.

Fabricante: Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado la Licencia para la fabricación de medicamentos.

Importador: Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado autorización, mediante la licencia correspondiente emitida por el Ministerio de Comercio Exterior, para importar medicamentos, materias primas farmacéuticas y precursores y que deberá contar además con la correspondiente Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Sustancia o compuesto que se utilizará en la fabricación de un producto farmacéutico como componente farmacológico activo.

Incluye aquella sustancia producida mediante procesos tales como síntesis química, fermentación, tecnología del ADN recombinante, aislamiento y purificación de fuentes biológicas y otros métodos biotecnológicos.

Liberación de lotes: Proceso de examinar cada lote de forma individual antes de dar la aprobación para su comercialización o lo que es lo mismo, el control independiente de cada lote para verificar que son seguros y eficaces.

Lote: Cantidad definida de materia prima o producto terminado, elaborado en un solo proceso o en una serie de procesos de manera tal que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad.

Monitor de Cadena de Frío: Dispositivo diseñado para monitorear las variaciones de temperatura a que es expuesto el producto durante su distribución y almacenamiento.

No conformidad: Incumplimiento de un requisito establecido.

Producto biológico: Sustancia que se emplea para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (por ejemplo, citoquinas), o del diagnóstico (anticuerpos) de ciertas enfermedades y que es obtenida a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, derivados de la sangre, productos alergénicos, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de producción son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.

Protocolo Resumido de Producción y Control de lote (Protocolo): Documento elaborado por el productor que resume la información de las etapas de producción y control de los puntos críticos tanto del IFA como del producto final.

Dicho protocolo contará con dos partes fundamentales: información sobre la fabricación y controles de calidad del lote hasta la etapa de llenado e información sobre la etapa de etiquetado; esta última información podrá repetirse en dependencia de la cantidad de lotes etiquetados a partir de un mismo lote de llenado.

Punto crítico: Punto del proceso de producción en el que deben determinarse variables especificadas, ya que el no cumplimiento de sus límites puede causar afectaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

Reproceso: Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable, por medio de una o más operaciones adicionales.

Titular del Registro. Persona natural o jurídica a nombre de quien se otorga el Registro Sanitario de un medicamento de uso humano.

Unidad Nacional de Producciones Especiales y Abastecimiento (UNPEA): Persona Jurídica nacional a la que en virtud de la regulación vigente se le ha otorgado autorización para almacenar y entregar para la distribución los donativos de medicamentos de uso humano dirigidos a unidades del Sistema Nacional de Salud y otras instituciones autorizada por el

MINSAP y que deberá contar además con la correspondiente Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED.

3 RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO.

3.1. EI CECMED

- 3.1.1 En los casos que proceda, informará, al titular del registro para el caso de productos de fabricación nacional y al importador o a la UNPEA para
- 3.1.2 productos de importación o de donaciones respectivamente, que el producto estará sujeto al proceso de liberación de lotes por la ARM.
- 3.1.3 Contará con personal capacitado y autorizado para llevar a cabo la liberación de lotes de productos biológicos.
- 3.1.4 Evaluará y aprobará la propuesta de Protocolo elaborado por el fabricante para cada producto objeto de liberación. Para productos de importación podrá aceptarse el protocolo resumido que ha sido aprobado por la ARM del país de origen.
- 3.1.5 Establecerá los procedimientos para la liberación de lotes, así como los criterios para la evaluación de la información presentada sobre cada lote de producto (PNO, Instructivas, registros de evaluación).
- 3.1.6 Tomará las acciones y decisiones que considere necesarias para garantizar la calidad y seguridad de cada lote de producto antes de su salida al mercado y estas estarán debidamente justificadas.

3.2. Solicitante

- 3.2.1 Debe contar con la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas correspondiente.
- 3.2.2 Debe conocer que el producto a presentar contará con el Registro en Cuba u otra Autorización Sanitaria emitida por el CECMED. Para productos de importación recibidos mediante donaciones este requisito no es imprescindible.
- 3.2.3 Presentará al CECMED el Protocolo Resumido vigente y aprobado (ver acápite 3.1.3).
- 3.2.4 Será responsable de que el lote de producto esté liberado por su fabricante antes de ser presentado al CECMED, presentando las evidencias que así lo demuestren.
- 3.2.5 Realizará la solicitud de Liberación de Lote y para ello presentará al CECMED las muestras pertinentes, si procede, y toda la información relevante sobre el proceso de fabricación y control del lote, según sea el caso, siendo responsable de la veracidad de la misma. Para productos liofilizados deberán presentarse las muestras junto con el diluyente con el cual será distribuido el producto, en caso que proceda.

- 3.2.6 Para productos de importación, el solicitante o la entidad en la cual éste delegue la actividad, deberá comunicar al CECMED información general sobre cada envío de un producto biológico, con el objetivo de verificar cumplimiento de cadena de frío y el muestreo correspondiente del lote. La información deberá incluir, como mínimo: nombre del producto, N° de lote, fabricante, N° de envases, condiciones del arribo, fecha de arribo, estado de los monitores de temperatura.
- 3.2.7 En caso de cambios mayores en el proceso de manufactura, para productos de fabricación nacional, solicitará la liberación de los lotes una vez que los cambios hayan sido aprobados por el CECMED.
- 3.2.8 Deberá entregar el Anexo del Certificado de Liberación de Lote al distribuidor mayorista, como requisito indispensable para que este proceda a la distribución del lote en el territorio nacional.
- 3.3. Distribuidor Mayorista**
- 3.3.1 Será responsable de la conservación de la calidad, seguridad y la realización de la entrega de los medicamentos de uso humano, por lo que debe contar con los locales, condiciones de almacenamiento, organización, controles y personal que las garantice en concordancia con las buenas prácticas de Distribución y deberá contar con la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas correspondiente.
- 3.3.2 Distribuirá el lote de producto una vez recibida la certificación correspondiente, es decir, el anexo del certificado de liberación de lote.
- 3.3.3 Cooperará en la actividad de inspección y muestreo que desarrolla(n) el(los) Inspector(es) Sanitario(s) y/o funcionario(s) del CECMED, en caso que proceda.
- 4 PROCEDIMIENTO**
- 4.1. La liberación de lotes se basará como mínimo en la revisión del Protocolo del Lote y podrá incluir la realización de ensayo a producto granel y/o final para lo cual solicitará las muestras correspondientes. El CECMED determinará la realización de ensayos para cada producto, así como la naturaleza y frecuencia de los mismos, según proceda:
- 4.1.1 Ensayo rutinario y/o periódico de lotes, con el objetivo de evaluar consistencia y/o monitorear el grado de cumplimiento de los índices de calidad establecidos.
- 4.1.2 Ensayos en circunstancias especiales como por ejemplo:
- a) Cambio significativo en el proceso de fabricación
- b) Cambio del sitio de producción
- c) Reacciones adversas
- d) Inconsistencia notable en el proceso de fabricación
- e) Cambio en los procedimientos de ensayo del fabricante
- f) Variabilidad inesperada en los resultados de los ensayos de control de calidad del fabricante
- g) Resultados no favorables en inspecciones realizadas
- 4.2. Para la solicitud de liberación de lotes deberá presentarse:
- 4.2.1 Protocolo**
- Para lotes de fabricación nacional la información se podrá presentar en dos partes:
- a) Información sobre el proceso de fabricación y control del lote hasta la etapa de llenado (se presenta una única vez)
- b) Información sobre cada proceso de etiquetado del lote, siempre que el mismo sea para distribución y uso en el territorio nacional.
- 4.2.2 Información y análisis de desviaciones, reprocesos, ensayos sometidos a reprobaciones, cambios menores que involucre un cambio en la información reportada en el protocolo y/o informes sobre la investigación de no conformidades.
- a) Para el caso de los reprocesos sólo se aceptarán los aprobados en el expediente de registro. Debe tenerse en cuenta que la necesidad de efectuar reprocesos con frecuencia puede ser indicativo de que el proceso de producción requiere ser reevaluado.
- b) En cuanto a las desviaciones se declarará al menos la siguiente información:
- Identificación del problema (parámetro que exhibe variación, cuándo y cómo fue detectado)
 - Causas de la desviación, confirmando si este es un problema real y que no es debido a un reporte atípico o error analítico.
 - Potencial de extensión a otros lotes del mismo producto u otros.
 - Conclusiones
 - Acciones correctivas
 - Nombre, apellidos y firma del personal que realiza el análisis
- c) En los informes de investigación de no conformidades se incluirá como mínimo la siguiente información:
- Identificación del problema
 - Metodología usada en la investigación

- Resultados
 - Análisis de los resultados
 - Conclusiones
 - Acciones correctivas
 - Nombre, apellidos y firma del personal que realiza el análisis
- 4.2.3 Copias del diagrama de conformación del lote, certificados de análisis de IFA y producto final. Si el ingrediente farmacéutico activo ha sido conformado por la unión de dos o más IFA's, se incluirán también los certificados de análisis de cada una de las IFA's que componen el lote de unión.
- 4.2.4 Para productos liofilizados a emplear en el territorio nacional, debe presentarse información sobre el diluyente que acompaña el mismo: N° de lote, descripción, fabricante, cantidad de envases y copia del certificado de análisis correspondiente.
- 4.2.5 Para productos de importación, adicionalmente, se presentarán las evidencias de la evaluación del lote de producto por la ARM del país de origen, dígase Certificado de Liberación del Lote emitido por dicha autoridad.
- 4.2.6 Cualquier otra información que se considere necesaria incluir.
- 4.3. Excepcionalmente y en los casos que el CECMED determine, la liberación de lote para algunos productos de importación podrá realizarse basado como mínimo en la revisión del Certificado de Liberación de Lotes emitido por la ARM del país de origen y el Certificado de análisis del fabricante del producto.
- 4.4. El CECMED verificará el cumplimiento de la cadena de frío, condiciones de almacenamiento y realizará el muestreo, en caso que proceda, a los lotes de productos importados sujetos a liberación.
- 4.5. En caso que la documentación presentada para el trámite esté incompleta o existan dudas sobre la calidad del lote, el CECMED estará facultado para solicitar completamiento de documentación y/o tomar las acciones que correspondan según el caso.
- 4.6. El CECMED dispondrá de un plazo de 15 días para emitir la decisión final, cuando la evaluación sea realizada solamente en base a la revisión del Protocolo y si no existe solicitud de completamiento de documentación, ensayo o inspección, como parte o resultado preliminar de la evaluación.
- 4.7. El CECMED dispondrá de un plazo de 60 días para emitir la decisión final, cuando la evaluación del lote incluya adicionalmente a la revisión del protocolo resumido, análisis de laboratorio. El plazo establecido comenzará a contar a partir de la fecha de recibida toda la información y las muestras requeridas.
- 4.8. En caso de solicitud de completamiento de documentación (CD), el solicitante enviará respuesta al CECMED en un plazo no mayor de 7 días luego de recibida la notificación. El CECMED dispondrá a su vez de un plazo de 7 días para evaluar esta información y emitir una decisión.
- 4.9. Cuando la decisión final sea aprobar la liberación del lote, el CECMED emitirá la(s) certificación(es) correspondiente(s), firmada(s) por el Subdirector de Autorizaciones Sanitarias.
- 4.10. La Liberación de lotes se aprobará mediante la emisión de la(s) certificación(es) siguiente(s):
- a) Certificado de Liberación de Lote: Certifica la Calidad de un lote de producto de fabricación nacional basado en la revisión de su proceso de fabricación y control hasta la etapa de llenado. Todos los lotes objeto de liberación deberán contar con este Certificado.
 - b) Anexo del Certificado de liberación de lotes: Autoriza la distribución y uso de un lote de producto en el territorio nacional. Para productos de fabricación Nacional esta liberación se basará en la revisión de la etapa de etiquetado y estuchado. Para productos de importación en la revisión de las etapas de fabricación, control, etiquetado y estuchado.
 - c) Certificado de Liberación de IFA o Granel: Certifica la Calidad de un lote de ingrediente farmacéutico activo o de producto a granel de fabricación nacional exclusivamente para exportación, basado en la revisión de su proceso de fabricación y control.
- 4.11. La(s) certificación(es) emitida(s) estará(n) en correspondencia con el formato y contenido establecido por el CECMED e incluirá(n) como mínimo, la siguiente información:
- Fundamento Técnico para la liberación del lote
 - Identificación o código de la certificación emitida
 - Nombre genérico del producto
 - Número o identificación del lote
 - Tipo de envase
 - N° de contenedores o envases liberados
 - N° de dosis por envase (si procede)
 - Fecha de fabricación
 - Fecha de vencimiento
 - Nombre del fabricante
 - Fecha de liberación
 - Requerimientos nacionales o internacionales que cumple el lote y que avalan su liberación
 - Nombre, firma y cargo de la persona que libera

- 4.12. Cuando la decisión final sea rechazar el lote, el CECMED emitirá una carta en la que se expliquen las causas de la decisión tomada. La misma estará firmada por el Subdirector de Autorizaciones Sanitarias.
- 4.13. Si por incumplimiento de los tiempos establecidos para el completamiento de documentación o a solicitud del fabricante se decide proceder a la cancelación del trámite, dicha cancelación será notificada al solicitante incluyendo los motivos que conllevaron a la misma. La notificación será realizada a través de una comunicación oficial firmada por el Subdirector de Autorizaciones Sanitarias.

5 EXENCIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS DEL PROCESO DE LIBERACIÓN

- 5.1. En situaciones especiales como: casos de desastres, epidemias, u otra situación de emergencia o urgencia en el territorio nacional, los lotes de producto podrán ser autorizados directamente por el director del CECMED, sin ajustarse necesariamente todos los requerimientos establecidos en la presente regulación.
- 5.2. La autorización de uso de los lotes eximidos del proceso de liberación se realizará a través de una comunicación oficial firmada por el director del CECMED.

BIBLIOGRAFÍA

- 6.1 Conferencias del I Curso Internacional sobre Registro de Vacuna y Liberación de lotes. CECMED, Mayo 1999.
- 6.2 ICH Guidelines. Quality guidelines. Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). ICH 2000.
- 6.3 Pautas para las Autoridades Nacionales de Control en el Aseguramiento de la Calidad de Productos Biológicos. SIT OMS 822, 1992.
- 6.4 Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. Serie de Informes Técnicos de la OMS 908, 2003.
- 6.5 Regulación 16/2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos", CECMED.
- 6.6 Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso Humano en la República de Cuba. CECMED, Octubre 2000.
- 6.7 Resolución 111/04. "Reglamento para el Control Sanitario de los Donativos de Medicamentos de Uso Humano".
- 6.8 Manual de entrenamiento: Licencias, Liberación de Lotes, acceso a laboratorios. OMS Departamento de vacunas y Biológicos, ref: WHO/V&B/01.16

- 6.9 Guidance for Sponsors: Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs, Health Canada – Santé Canada, Canada.
- 6.10 Control Authority Batch Release of Vaccines and Blood Products, EC Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release, EMEA, 2004.

**REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED**

RESOLUCION No. 07 / 07

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73 de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No.152 de fecha 29 de Diciembre de 1999, quien resuelve, fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), con las funciones y atribuciones inherente al mismo a tenor de lo que establece la Resolución Ministerial No. 120, de fecha 12 de agosto de 1994.

POR CUANTO: Por Resolución No. 40, de fecha de 29 de septiembre del 2000, dictada por el que resuelve, se creó el Sistema de Vigilancia Postcomercialización, para dar cumplimiento al objetivo formulado en la Política Farmacéutica Nacional, que establece que la Autoridad Reguladora de Medicamentos debe "Participar activamente en las actividades relacionadas con el Sistema de Vigilancia Postcomercialización y de las reacciones adversas y otros efectos nocivos a la salud provocadas por los medicamentos y diagnosticadores comercializados".

POR CUANTO: El CECMED recibió una queja de calidad proveniente de EMCOMED relacionada con el cambio de coloración de la especialidad farmacéutica Paracetamol - 500, tabletas producidas por los Laboratorios MedSol y por los Laboratorios Oriente.

POR CUANTO: El CECMED realizó la investigación correspondiente concluyendo que:

- Las farmacopeas oficiales reconocidas en el país (USP, BP, Farmacopea Europea, Farmacopea China) declaran en la monografía correspondiente al principio activo Paracetamol: polvo blanco cristalino.

- El principio activo Paracetamol, cuyo fabricante es Tianjin Zhong Xin Pharmaceutical Group Corporation Limited de la República Popular de China, no cumple las especificaciones de calidad, siendo su descripción: polvo cristalino con tonalidad rosada.

- La especialidad farmacéutica Paracetamol - 500, tabletas no cumple especificaciones de calidad por presentar tonalidad rosada atribuido a la coloración del principio activo.

POR CUANTO: Teniendo en cuenta lo anterior se considera que su uso constituye un riesgo potencial para la salud.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas:

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la prohibición de uso en el territorio nacional de todos los lotes de la materia prima Paracetamol cuyo fabricante es Tianjin Zhong Xin Pharmaceutical Group Corporation Limited de la República Popular de China, y que presente coloración rosada.

SEGUNDO: EMCOMED y QUIMEFA quedan encargados de dar cumplimiento de lo establecido en la presente resolución según las regulaciones vigentes.

NOTIFIQUESE al Director General del Grupo Empresarial QUIMEFA y al Director General de EMCOMED del Ministerio de la Industria Básica.

COMUNIQUESE a los Viceministros a cargo de las Áreas de Logística y de Asistencia Médica, a la Directora de Farmacia y Óptica, al Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, al Director del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, a los Jefes de Servicios Médicos de las FAR y el MININT y a cuantas personas naturales o jurídicas procedan.

PUBLIQUESE en el Ámbito Regulador, órgano de difusión oficial del CECMED.

ARCHÍVESE el original en el protocolo de resoluciones de Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en la Ciudad de la Habana a los 17 días del mes de Febrero del 2007.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED