



CAEF-RC-0149-2025

Caracas, 14 de mayo de 2025

Ciudadano (a):

DR. (A). MARIA ELVIRA FERNANDEZ MICHELENA.

Farmacéutico Patrocinante

LABORATORIOS LETI, S.A.V.

Presente. -

Con relación al otorgamiento del Certificado de Registro Sanitario del producto **ALIVETFORTE DIA 650 mg – 20 mg – 2 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, E.F.44.075/25**, el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" le informa que debe cumplir con los siguientes compromisos:

1. Remitir los resultados analíticos de estabilidad para los tres (03) primeros lotes comerciales, cada tres (03) meses durante el primer año y cada seis (06) meses durante el segundo año hasta el período de validez asignado que incluya las especificaciones y resultados del ensayo de impureza / productos de degradación. Toda vez que el tamaño de lote es piloto y no incluye los análisis de impureza.

2. Remitir en un plazo no mayor a tres (03) meses contados a partir de la fecha de envío del oficio de aprobación, lo siguiente:

2.1. Envase Primario:

- Debe incluir la unidad posológica de los tres (03) principios activos.

2.2. Prospecto Interno:

Debe incluir el texto del modelo de arte que corresponda al prospecto interno, para su evaluación independiente de su ubicación.

- Incluir en la composición del producto, cuantitativamente, el Aspartame.

- Incluir en la composición la equivalencia entre las especies químicas: Maleato de Clorfeniramina – Clorfeniramina.

- Incluir la precaución: Este producto contiene Aspartame, administrarse con precaución en pacientes fenilcetonúricos.

2.3. Empaque Secundario:

- Incluir en la composición la equivalencia entre las especies químicas: Maleato de Clorfeniramina – Clorfeniramina.

- Incluir la precaución: Este producto contiene Aspartame, administrarse con precaución en pacientes fenilcetonúricos.



CAEF-RC-0149-2025

2.4. Perfiles de Disolución:

- Enviar, como complemento del protocolo, el cronograma detallado: plan de actividades, con los tiempos estimados, que asegure la ejecución ordenada y oportuna del estudio, según protocolo, con el compromiso del fabricante del cumplimiento del referido plan y el envío de los resultados obtenidos, de cada una de las etapas del mismo hasta concluir el perfil de disolución.

2.5. Certificado(s) Analítico(s) del(los) Principio(s) Activo(s):

- Confirmar la correspondencia entre los números de lote de los principios activos (ACETAMINOFEN, CAFEINA Y CLORFENIRAMINA) provenientes del fabricante del principio activo y los del fabricante del producto ya que se consignó como respuesta a boleta la presentación de una estructura de codificación de lote de entrada de la materia prima, pero no permite corroborar la referida correspondencia.

- Certificado Analítico del fabricante SIEGFRIED PHARMACHEMIKALLEN MINDEN GmbH / ALEMANIA de Principio Activo: CAFEINA, en inglés, con mayor calidad de imagen, legible que permita una evaluación completa. Debe indicar la fecha de análisis.

2.6. Metodología Analítica del Producto Terminado:

- Metodología Analítica del Producto Terminado con mejor calidad de imagen que el consignado, que permita una correcta evaluación.

- Deben presentarse todos los métodos (Certificado de Análisis de los Principios Activos, Producto Terminado y Ensayos de Estabilidad), desarrollados en el laboratorio, incluyendo los análisis de impurezas/sustancias relacionadas/productos de degradación, de forma detallada, que puedan ser reproducidos y específicos para discriminar el principio activo de productos de degradación y otras interferencias en cumplimiento de la Norma de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Capítulo II, Grupo E, numeral 3, literal k.2.

2.7. Metodología Analítica del Patrón:

- Metodología Analítica del Patrón con mejor calidad de imagen que el consignado, que permita una correcta evaluación.

- Deben presentarse todos los métodos, desarrollados en el laboratorio, de forma detallada, que puedan ser reproducidos y específicos para discriminarlo de sus productos de degradación y otras interferencias en cumplimiento de la Norma de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Capítulo II, Grupo E, numeral 3, literal l1.



CAEF-RC-0149-2025

2.8. Completar las Características Fisicoquímicas de los Principios Activos, de acuerdo a las Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, Capítulo II, Grupo E, numeral 3, literal g, según aplique y/o no fue consignado en este ítem: nombre químico, fórmula molecular, fórmula estructural, peso molecular, aspecto, punto de fusión, permeabilidad, grado de hidratación, humedad, coeficiente de partición, tamaño de las partículas, productos de degradación y otras impurezas, pH y toda otra condición que lo defina. El documento consignado debe tener una buena calidad de imagen que permita su evaluación.

3. Los textos de empaque, etiqueta, unidad posológica y prospecto interno del producto deben cumplir con lo establecido en el Certificado de Aprobación, Certificado de Condiciones de Comercialización, las Normas y Boletines de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos.

4. Mantener actualizado y vigente el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de la o las empresas fabricantes involucradas en la manufactura del producto.

5. Comunicar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CENAVIF), cualquier efecto no descrito durante el proceso de evaluación del Registro Sanitario que derive de la actividad farmacológica del mismo o de alguno de sus ingredientes y del cual se tenga conocimiento después de aprobado el producto.

6. Toda modificación y/o cambios Tipo I y II posteriores al Registro Sanitario del producto deben ser tramitados ante el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

7. Debe indicar al Despacho con cuatro (04) meses de anticipación, la fecha probable de comercialización de la Especialidad Farmacéutica. En este lapso de tiempo se procederá a la evaluación de la metodología analítica utilizada en el control de calidad del producto y a la programación respectiva.



CAEF-RC-0149-2025

8. A los fines del estricto cumplimiento del Artículo 60 del Reglamento de la Ley del Ejercicio de la Farmacia vigente, publicado en Gaceta Oficial N° 4.582 extraordinario de fecha 21 de mayo de 1.993, se informa que están obligados a participar al Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", la fecha en la cual se inicie la comercialización del primer lote elaborado, de manera que los funcionarios acreditados del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", puedan proceder a captar las muestras correspondientes en el propio sitio de fabricación, o de distribución en el caso de los productos importados.

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles contados a partir de la recepción del presente oficio, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

DRA. ESPERANZA BRICEÑO GODOY

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375

230/303