

Vol. X (N^{os} 3-4 unificados) -AGOSTO DE 2002-

ANMAT INFORMA

La ANMAT y la bioequivalencia

- * Disposición ANMAT N° 3185/99.
- * Disposición ANMAT N° 3311/01.
- * Disposición ANMAT N° 2807/02.
- * Disposición ANMAT N° 2814/02.
- * Disposición ANMAT N° 3598/02.
- * Disposición ANMAT N° 1277/02.

ANMAT INFORMA

Evaluación de los productos en etapa de comercialización.

MINISTRO DE SALUD
Dr. GINÉS GONZÁLEZ GARCÍA

SECRETARÍA DE POLÍTICAS,
REGULACIÓN y RELACIONES
SANITARIAS
Dr. Carlos E. Filgueira Lima

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Dirección Nacional

Interventor

Dr. Manuel R. Limeres

Subinterventor

Dr. Héctor De Leone

Dto. de Relaciones Institucionales y Comunicación Social
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Diagramación y textos
Lic. Martín De Biase
Juan José Fontana
Iván Marcos
Santiago Terrizzano

Diseño de portada
J. J. F.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723
Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

ANMAT RESPONDE



CONSULTAS ACERCA
DE LA LEGALIDAD DE
MEDICAMENTOS



**ANMAT
RESPONDE**

RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE


0800-333-1234


4342-4578


E-MAIL
responde@anmat.gov.ar

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.

CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:

Vigilancia Alimentaria:

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:

Farmacovigilancia

Tel. idem internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Dirección de Fiscalización Sanitaria

Tel. 4379-9000

LA ANMAT Y LA BIOEQUIVALENCIA *

El advenimiento de principios activos cada vez más eficaces, así como la existencia de medicamentos similares y las características farmacocinéticas de ciertos principios activos, han obligado a tomar recaudos en aras de la protección de la salud pública.

Toda agencia regulatoria de medicamentos tiene como misión asegurar que éstos posean las siguientes características: eficacia (capacidad de lograr un efecto beneficioso para la salud del individuo), seguridad (nivel de eventos o reacciones adversas tolerables de acuerdo a cada tipo de medicamento, objetivada por la relación beneficio/riesgo) y calidad farmacéutica (cumplimiento de los estándares internacionalmente aceptados).

Existen dos modelos de regulación de medicamentos:

a) Modelo Regulador: la mayoría de los esfuerzos están puestos en evaluar la información que aportan los interesados. La intervención de la autoridad sanitaria consiste, fundamentalmente, en el análisis de esa información y en su eventual aprobación o rechazo.

b) Modelo Fiscalizador: se realiza una lectura objetiva de la información calificada, pero la mayoría de los esfuerzos están destinados a la verificación en el terreno de aquello que se relata en los papeles. En este modelo, la autoridad sanitaria tiene un contacto más cercano con la realidad, y ello permite que la población se encuentre más protegida.

Con el objeto de lograr una mayor eficacia y transparencia, la ANMAT adoptó desde su creación el modelo fiscalizador, ya que la evaluación exclusivamente teórica suele estar cargada de subjetividad.

De este modo, la ANMAT ha procedido cronológicamente con una idea rectora, partiendo, en una primera etapa, con la exigencia del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control. Para ello, se adoptaron las normas dictadas por las OMS en 1975 (Disposiciones 1231/94 y 1930/95) y 1992 (Disposición 853/99). La aplicación de dichas normas implica un mayor control a los laboratorios en el proceso de elaboración de medicamentos, ya que periódicamente se efectúan inspecciones técnicas que responden al modelo fiscalizador adoptado.

Por otra parte, en 1996 se dictó la Disposición 4854/96 (sobre Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica), en base a los modelos de la OMS, de la FDA (Food and Drug Administration, de los EE.UU), de la Comunidad Europea y de la Conferencia Internacional de Armonización Farmacéutica

(ICH). Posteriormente, aquélla se perfeccionó con el dictado de la Disposición N° 5330/97, única norma de origen nacional en la materia que se encuentra vigente, y con plena aplicación desde su dictado. Esta norma es un estándar de referencia para establecer la metodología a emplear para la investigación con medicamentos en seres humanos, no siendo específica para ningún estudio clínico en particular sino abarcativa para todos los estudios clínicos posibles.

Dentro de este camino en pos de mejorar la calidad de los medicamentos, surgió el abordaje de la problemática en torno a la forma de encarar cualitativa y cuantitativamente los ensayos de bioequivalencia en seres humanos. Todo ello respetando los principios ya adoptados en la Disposición 5330/97, y con un mayor nivel de especificidad.

Por ese motivo, luego de un exhaustivo análisis de todas las variables posibles, la ANMAT adoptó el criterio concordante con el Punto 4 de las "Conclusiones y Recomendaciones" de la "Consulta de Expertos sobre Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos", realizada en Caracas (Venezuela) del 13 al 15 de enero de 1999. En esa reunión se recomendó el abordaje de la problemática de la bioequivalencia, teniendo en cuenta el concepto de RIESGO SANITARIO.

Para la selección de principios activos que deben ser sometidos a estudios de bioequivalencia, en la elaboración de la norma reglamentaria (Disposición 3185/99) se tuvieron en cuenta dos aspectos: por un lado, el riesgo sanitario y, por el otro, cuáles son las drogas a las que se les exige bioequivalencia en Alemania, EE.UU. y Canadá, países de alta vigilancia sanitaria. Tomando en consideración estos aspectos, se estableció un cronograma progresivo, dinámico y adaptable, de acuerdo al riesgo sanitario de las drogas. Las categorías adoptadas fueron las siguientes:

- a- Riesgo sanitario alto.
- b- Riesgo sanitario intermedio.
- c- Riesgo sanitario bajo.

De acuerdo a ello, debe tenerse en cuenta que riesgo sanitario alto es la probabilidad de que aparezcan complicaciones de la enfermedad, amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona, y/o de reacciones adversas graves (OMS), cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra

dentro de la ventana terapéutica (cociente entre concentración máxima no tóxica y concentración mínima efectiva).

La aplicación de este modelo dio como resultado una categorización de los principios activos, que se vio plasmada en el cronograma establecido. Allí, naturalmente, figuran en primer lugar aquellas drogas con ventana terapéutica estrecha (igual o menor que 2).

Debe tenerse presente que, para la aprobación de productos nuevos, desde 1992 se solicita la presentación de tests de disolución comparativos entre el producto a aprobar y uno de referencia. Estos estudios suelen ser útiles para documentar la equivalencia farmacéutica entre dos productos farmacéuticos similares (de fuentes múltiples). Así, cuando los productos de fuentes múltiples de prueba y de referencia se disuelven con suficiente rapidez, se puede suponer su equivalencia in vivo. Las pruebas de disolución también son útiles en el desarrollo de productos y en la vigilancia de la uniformidad de un lote a otro durante el proceso de fabricación, luego de que es aprobada su comercialización. Estas pruebas de disolución, para diversos principios activos y formas farmacéuticas, se encuentran codificadas en las farmacopeas de distintos países.

Los productos de alto riesgo sanitario, que son los primeros del cronograma, requieren la presentación de estudios de disolución comparativos. Éstos son evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), organismo que forma parte de la estructura de la ANMAT, antes de que comiencen los estudios in vivo (bioequivalencia). Teniendo en cuenta que la problemática de la bioequivalencia es dinámica y adaptable a la evolución del conocimiento científico y a las necesidades sanitarias, el cronograma establecido en la Disposición 3185/99 no constituye un sistema cerrado sino abierto a nuevas incorporaciones.

De esa manera, el 19 de diciembre de 2000 se dictó la Resolución 229/2000, en la que se estableció que, en la primera etapa del cronograma antes mencionado, serán incluidos aquellos medicamentos utilizados en el tratamiento de la *miastenia gravis* que contengan Piridostigmina (Boletín Oficial Nº 29552, 22/12/2000).

Por eso, el 5 de marzo de 2001 se procedió al dictado de la Resolución Nº 40/2001. En ella se estableció la obligatoriedad de realizar estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, con la formulación que se comercializa o comercializará en el país, para todas las especialidades medicinales que contengan, como principio activo, por lo menos uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (Boletín Oficial Nº 29605 del 9 de marzo de 2001). Esto incluye no sólo a los medicamentos de dichas características autorizados hasta el momento, sino también a aquellos que se aprueben con posterioridad.

Asimismo, con fecha 22 de junio de 2001, la ANMAT dictó la Disposición Nº 3311/01. En ella se establecieron las condiciones en las que deben realizarse los estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad de las especialidades medicinales comercializadas y no comercializadas, que contengan como principio activo un antirretroviral utilizado para el tratamiento de la infección con virus HIV. Esta misma disposición estableció un cronograma de presentación de los resultados de los estudios.

Luego, el 18 de junio de 2002, fue sancionada la Disposición Nº 2807/02, en la cual se estableció:

1- La incorporación del principio activo isotretinoína al cronograma de exigencia de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia.

2- La selección de especialidades medicinales a ser utilizadas como producto de referencia en estudios de bioequivalencia para los siguientes principios activos: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, ciclosporina, teofilina, verapamilo, digoxina e isotretinoína.

En la misma fecha (18/06/02) también se sancionó la Disposición Nº 2814/02, en la cual, sobre la base de antecedentes internacionales, se mencionan las formas farmacéuticas de las especialidades medicinales que no requieren estudios de equivalencia. Éstas son las siguientes:

a) Especialidades medicinales que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal) como soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes. Se exceptúan los productos biológicos y/o biotecnológicos que, por sus especiales características, requieren un tratamiento particular.

b) Especialidades medicinales constituidas por soluciones para uso oral que contengan idénticos principios activos en la misma concentración.

c) Gases medicinales.

d) Especialidades medicinales constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos como solución, cuando la solución satisfaga los criterios a) y b).

e) Especialidades medicinales óticas u oftálmicas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.

f) Especialidades medicinales de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémico, que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.

g) Especialidades medicinales inhalables o aerosoles

nasales en soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones por unidad de dosis de administración.

h) Especialidades medicinales de administración oral, cu-

yos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.

Esta cronología se observa resumida en la tabla siguiente:

AÑO	TEMÁTICA	ACTO ADMINISTRATIVO
1992	Creación de la ANMAT	Decreto PEN N° 1490
1994	Cumplimiento de BPFyC*, OMS 1975	Disposición ANMAT N° 1231
1995	Cumplimiento de BPFyC*, OMS 1975	Disposición ANMAT N° 1930
1996	Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica	Disposición ANMAT N° 4854
1997	Ampliación de Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica	Disposición ANMAT N° 5330
1999	Cumplimiento de BPFyC*, OMS 1992	Disposición ANMAT N° 853
1999	Requerimiento de estudios de bioequivalencia	Disposición ANMAT N° 3185
2000	Inclusión en el cronograma de bioequivalencia de Piridostigmina	Resolución Secretarial N° 229
2001	Inclusión en el cronograma de bioequivalencia de drogas antirretrovirales	Resolución Secretarial N° 40
2001	Establecimiento de condiciones para realizar estudios de bioequivalencia de antirretrovirales, y cronograma de presentación de resultados	Disposición ANMAT N° 3311
2002	Incorporación de la droga isotretinoína al cronograma de bioequivalencia Selección de productos comparadores para estudios de bioequivalencia, para las drogas carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, ciclosporina, teofilina, verapamilo, digoxina e isotretinoína	Disposición ANMAT N° 2807
2002	Formas farmacéuticas que no requieren estudios de equivalencia	Disposición ANMAT N° 2814
2002	Requisitos que deben cumplir los centros de estudios de farmacocinética clínica	Disposición ANMAT N° 3598

***BPFyC: Buenas Prácticas de Fabricación y Control**

¿TODOS LOS MEDICAMENTOS DEBEN SER SOMETIDOS A ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA?

La respuesta es, decididamente, **no**.

Internacionalmente se acepta que existen formas farmacéuticas que, por sus características, no requieren estudios de equivalencia.

Asimismo, en agosto de 2000, el Centro para la Evaluación de Medicamentos e Investigación (CDER), de la FDA, publicó el documento "Dispensa de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo

para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata", aplicable en general para modificaciones de productos ya registrados. Estas dispensas o excepciones se basan en la "Clasificación Biofarmacéutica", que estratifica a los principios activos en las siguientes cuatro categorías, de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad (absorción):

Clase 1: alta solubilidad y alta permeabilidad.

Clase 2: baja solubilidad y alta permeabilidad.

Clase 3: alta solubilidad y baja permeabilidad.

Clase 4: baja solubilidad y baja permeabilidad.

En este documento se establece que la demostración de bioequivalencia puede no ser necesaria para medicamentos que contienen principios activos comprendidos en la Clase 1 (alta solubilidad y alta permeabilidad).

Por lo descripto hasta aquí, es fácil comprender que la implementación de un programa de biodisponibilidad/bioequivalencia es un proceso gradual y progresivo, de acuerdo a las características de cada país. Ello se sustenta en el Punto 3) de las "Conclusiones y Recomendaciones" del ya mencionado "Grupo de Consulta de Expertos sobre Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos". Allí se estableció que "cuando a los países les faltan los medios para aplicar plenamente el estándar de bioequivalencia, se recomienda que se aplique gradualmente".

De acuerdo a lo expresado, la ANMAT ha comenzado a implementar el Programa de Bioequivalencia, de acuerdo a la realidad observada y a las recomendaciones internacionales.

Asimismo, es importante aclarar que la intención de estimular el desarrollo de estudios de bioequivalencia surgió como una forma de poder medir y, de ese modo, obtener datos concretos de las especialidades medicinales que se consideran similares o equivalentes farmacéuticas, en comparación con el producto innovador o referente. Aunque es cierto que el reemplazo o sustitución de unas por otras podría suponerse a partir de su amplio uso clínico, sin embargo la medicina basada en evidencias requiere, como mínimo, mediciones de las distintas situaciones en estudio. Teniendo en cuenta que NO puede NI debe hacerse un ensayo clínico-terapéutico para comparar el innovador con cada nuevo producto a aprobar que contenga el mismo principio activo, se solicita para estos últimos la realización de estudios de bioequivalencia. De ello puede inferirse que, si la concentración plasmática alcanzada es la misma, los efectos terapéuticos también lo serán.

En países como la Argentina, con una gran cantidad de productos similares, deben realizarse gradualmente estos estudios en base a su riesgo sanitario. Pero debe quedar claro que esto no tiene nada que ver con una política de medicamentos genéricos: para

ello, primero correspondería aprobar una ley que los contemple, ya que actualmente no están definidos en nuestra ley de medicamentos.

Con respecto a esta cuestión, la implementación de una política de medicamentos genéricos supone incorporar al registro un nuevo tipo de medicamentos que, según definiciones internacionales (OMS, FDA), sería aquel que, antes de ser aprobado requiera demostración de bioequivalencia.

GLOSARIO

Cuando se aborda el tema de biodisponibilidad/bioequivalencia, es necesario proceder a la aclaración de algunos términos.

Alternativa farmacéutica

Productos que dentro del concepto de producto similar:

- a) Contienen el mismo principio terapéutico, siendo diferente la salificación, esterificación o complejación del mismo, o
- b) Se presentan en diferentes formas farmacéuticas o concentraciones por unidad de administración, poseyendo la misma vía de administración, la misma indicación terapéutica y la misma posología (CPM, 12/1998).

Biodisponibilidad

Conceptualmente, es la cantidad y velocidad (tiempo insumido) con que un principio activo alcanza la biofase. Habida cuenta de que no puede determinarse la concentración en la biofase (sitio de acción), ésta se determina en el compartimiento vascular o circulación sistémica. Por ello, se acepta como definición operativa que la biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega la droga contenida en ella hasta la circulación sistémica. Se evalúa mediante parámetros farmacocinéticos tales como:

- Área bajo la curva concentración tiempo (AUC).
- Concentración máxima alcanzada (C_{máx}).
- Tiempo en alcanzar la concentración máxima (T_{máx}).

Bioequivalencia

Es la comparación de las biodisponibilidades de una especialidad medicinal tomada como referencia y una especialidad medicinal en estudio. En este caso, se comparan los parámetros farmacocinéticos obteni-

dos con cada especialidad medicinal. Se acepta que el producto en estudio es bioequivalente con el comparador cuando sus valores (especialmente "área bajo la curva"), se encuentran dentro del intervalo de confianza del 90% (80%-125%) de los valores del comparador.

Equivalencia

Dos productos farmacéuticos son equivalentes cuando son farmacéuticamente equivalentes y, después de administrados en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos (**MERCOSUR**) (Ver EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA, OMS)

Equivalente terapéutico

Dos **especialidades medicinales** son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica: diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras, pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos (OMS).

Equivalencia terapéutica

Dos **especialidades medicinales** son equivalentes terapéuticos cuando, siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos, y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos luego de estudios apropiados (de bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in-vitro). (OMS).

Nombre genérico

Es sinónimo de Denominación Común Internacional o DCI, que es el nombre aprobado por la Organización Mundial de la Salud para un determinado principio activo.

Medicamento genérico:

Es un medicamento que, en países en que rigen patentes de medicamentos, es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador y que ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. En tales países, el precio de los genéricos suele ser hasta un 30% menor que el del innovador. En la mayoría de los casos, son denominados por su nombre genérico, generalmente asociado al nombre del laboratorio productor.

Muchas veces se confunde la expresión "medicamen-

to genérico" con la de "nombre genérico". Por ello, la OMS recomienda actualmente que, en lugar de "medicamento genérico", sea llamado como "medicamento de fuentes múltiples".

Medicamento similar (copia)

Es el que contiene el mismo principio activo y la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación terapéutica y posología. Es equivalente al producto de referencia, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, período de vida útil o envase primario. En estos casos, la equivalencia se refiere específicamente a una equivalencia farmacéutica (test de disolución comparables).

Producto de referencia

Producto para el cual la eficacia y seguridad han sido establecidas. Cuando el producto innovador no se encuentre disponible, el líder del mercado puede ser utilizado como producto de referencia (OMS, 1996), o el que determine la autoridad sanitaria para cada caso.

Denominación de los productos de nuestro mercado

En la gran mayoría de los casos, los productos innovadores son denominados por un nombre registrado, o de fantasía o comercial. En cambio, los productos aprobados como similares se pueden denominar por un nombre registrado, o por el nombre genérico asociado al nombre del laboratorio titular del certificado.

Producto innovador

Producto o especialidad medicinal que contiene una nueva molécula, no comercializada hasta ese momento y que ha pasado por todas las fases del desarrollo de un nuevo producto-nuevo principio activo (fases preclínicas y fases clínicas I, II, III). Este tipo de desarrollo completo no se realiza en el país.

* Dra. Inés Bignone
Dr. Ricardo Bolaños

Comisión de Biodisponibilidad/Bioequivalencia:

Presidente: Dr. Manuel R. Limeres

Coordinador: Dr. Héctor de Leone

Integrantes: Dr. Pablo M. Bazerque, Dr. Carlos Chiale, Dra. Nora A. Donato, Dr. Martín Seoane, Dra. Inés Bignone, Dr. Ricardo Bolaños, Dr. Guido Pesce, Dra. Graciela Pesce.

Disposición (ANMAT) N° 3185/99

BOLETÍN OFICIAL DE LA REPÚBLICA ARGENTINA N° 29.179 (02.07.99)

Apruébanse las recomendaciones técnicas contenidas en el documento «Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo».

Buenos Aires, 25/6/99

VISTO la Ley 24.766, el Decreto 150/92 modificado por los Decretos 1890/92 177/93, la Resolución Conjunta 988/92 (M.E. y O. y SP) y 748/92 (M.S y A.S.), y el Expediente N° 1-47-11003/98-8 del Registro de esta Administración Nacional y;

CONSIDERANDO:

Que las precitadas normas, y las disposiciones complementarias dictadas en su consecuencia, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la aprobación, registro y autorización de venta de las especialidades medicinales cuya elaboración, importación y comercialización en el país se desarrolla al amparo de los preceptos generales establecidos por la Ley 16.463.

Que quedó consolidado así un sistema fiscalizador de la actividad, con el objetivo primario de garantizar que, en la elaboración e importación de especialidades medicinales la eficacia, seguridad y calidad de los productos quedará plenamente certificada de acuerdo con estándares internacionales, mediante su registro ante la autoridad sanitaria nacional.

Que el actual desarrollo de esos estándares torna necesaria la adopción de lineamientos técnicos, que posibiliten mantener el nivel de fiscalización en los mismos parámetros internacionales con que el sistema fue configurado.

Que, con tal propósito, corresponde adoptar, para la fiscalización de especialidades medicinales en nuestro país, exigencias de estudios de equivalencia respecto de aquellos principios activos que, en países de alta vigilancia sanitaria, son sometidos a tales estudios y que, por su indicación terapéutica y condiciones de seguridad en el uso, deben ser consideradas como sustancias de riesgo sanitario ponderable.

Que el grado de desarrollo alcanzado actualmente por el sistema fiscalizador de nuestro país incluye el diseño de los protocolos de investigación de ensayos clínicos, cuyos requisitos están impuestos por la Disposición N° 5330-ANMAT-1997, encontrándose allí descriptos los procedimientos de buenas prácticas de

investigación en estudios de farmacología clínica, sobre los que pueden vehiculizarse las exigencias de estudios de bioequivalencia "in-vivo".

Que han tomado la intervención de su competencia la Comisión Técnica Ad-Hoc, conformada con representantes de las áreas técnicas del organismo y la Dirección de Asuntos Jurídicos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el decreto 1490/92.

Por ello,

EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

Artículo 1º.- Apruébanse las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de equivalencia contenidas en el documento "Cronograma para exigencia de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo", cuyo texto se reproduce como Anexo I de la presente Disposición formando parte de la misma.

Artículo 2º.- La implementación de la exigencia de estudios de equivalencia se realizará de acuerdo con el cronograma operativo incluido en el documento aprobado por el artículo precedente.

Artículo 3º.- Regístrese; dése a la Dirección nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Cumplido, archívese PERMANENTE.- Pablo M. Bazerque.

A continuación, se transcriben los puntos más importantes del Anexo I de esta Disposición.

III.- DEMOSTRACIÓN DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO**1.- GENERALIDADES**

Una vez cumplimentadas las buenas prácticas de manufactura y control de calidad, para la demostración de equivalencia terapéutica los métodos y muestras experimentales considerados por orden decreciente de seguridad, sensibilidad y reproducibilidad son:

1.1. Estudios de bioequivalencia (Estudios Farmacocinéticos):

1.1.1. Determinación de la concentración del principio activo o sus metabolitos en sangre total, plasma, sue-

ro o en otro fluido biológico en función del tiempo o;
1.1.2. Determinación de la excreción urinaria del principio activo o sus metabolitos en función del tiempo.

2.- APLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO

2.1.- NO REQUIEREN ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA

2.1.1. Productos destinados a ser administrados parenteralmente (por ejemplo: vías intravenosa, intramuscular o intratecal) en soluciones acuosas que contengan el/los mismo/s principio/s activo/s en la/s misma/s concentración/es (OMS, 1996).

2.1.2. Soluciones para utilización por vía oral que contengan el/los mismo/s principios/s activo/s en la/s misma/s concentraciones y no contengan un excipiente que se conozca o se sospeche que afecta el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo (OMS, 1996).

2.1.3. Gases o vapores (Res. 3784/91; OMS, 1996).

2.1.4. Polvos y/o granulados para reconstitución como solución, cuando cumpla con los puntos 2.1.1. y 2.1.2.

2.1.5. Productos otológicos u oftalmológicos que contengan el/los mismo/s principio/s activo/s en la/s misma/s concentración/es y esencialmente los mismos excipientes (OMS, 1996).

2.1.6. Productos para empleo tópico, líquidos, que contengan el/los mismo/s principio/s activo/s y esencialmente el/los mismo/s excipiente/s (OMS, 1996).

2.1.7. Formas farmacéuticas de aplicación tópica (crema, pomada, gel, etc.), de uso externo, sólidas, que contengan el/los mismo/s principio/s activo/s y esencialmente el/los mismo/s excipiente/s .

2.1.8. Productos destinados a ser utilizados por inhalación o aerosoles nasales que sean administrados con o sin esencialmente el mismo dispositivo, sean preparados como soluciones acuosas y que contengan el/los mismo/s principio/s activo/s y esencialmente el/los mismo/s excipiente/s en concentraciones comparables (OMS, 1996).

2.1.9. Productos conteniendo principios activos de administración oral que no deban absorberse (Res. 3784/91).

Se considera "Esencialmente los mismos excipientes" a excipientes del mismo tipo, en cuanto a que posean la misma función en la formulación (dispersante, agregante, espesante, etc.), aunque no se trate de la misma molécula.

3.- REQUIEREN SOLAMENTE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA "IN-VITRO"

3.1. Comprimido de liberación simple.

3.2. Cápsula de liberación simple.

3.3. Diferentes concentraciones de un producto cuando:

3.3.1.-La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma;

3.3.2.-La relación principio activo-excipiente, para las diferentes concentraciones, es esencialmente la misma, o para concentraciones bajas la relación entre los excipientes es la misma;

3.3.3.- Se ha realizado un estudio apropiado de equivalencia para al menos una de las concentraciones de la formulación (usualmente la concentración mayor, a menos que se haya elegido la concentración menor por razones de seguridad);

3.3.4.-En el caso que la disponibilidad sistémica, haya demostrado una farmacocinética lineal dentro del rango terapéutico.

De acuerdo a normas de la Unión Europea, serán excepción a los estudios "In-vivo" cuando se haya demostrado una aceptable correlación entre la tasa de disolución "In-vivo" e "In-vitro", y la tasa de disolución "In-vitro" del nuevo medicamento sea equivalente a la del medicamento ya autorizado, en las mismas condiciones de prueba utilizadas para establecer la correlación.

4.- REQUIEREN ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA "IN-VITRO" E "IN VIVO"(de bioequivalencia, farmacodinámico o ensayo clínico controlado).

Para los medicamentos con riesgo sanitario significativo se procederá a la realización de estudios "In-vivo" en las siguientes situaciones:

4.1.-Formas farmacéuticas de liberación modificada: controlada, sostenida , programada, etc.

4.2.-Sistemas terapéuticos.

4.3.- Formas farmacéuticas de liberación simple que contengan principios activos que reúnan una o más de las siguientes características:

4.3.1.- Propiedades fisicoquímicas desfavorables:

- Escasa solubilidad en agua (menor a 0,1%).

- Variaciones cristalográficas metaestables.

- Baja humectabilidad.

4.3.2- Características farmacocinéticas:

- Farmacocinética No Lineal en todo el rango terapéutico (de orden 0, no proporcional o dosis dependiente).

- Escasa tasa de absorción (menor del 30%).

- Estrecha ventana terapéutica : definiéndose la misma como:

a) El cociente entre la Dosis letal media (DL50) y la Dosis eficaz media (DE50), es menor de 2.

b) El cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz mínima es menor de 2.

c) El uso eficaz y seguro de las especialidades que

contienen la droga en cuestión, requiere cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente.

- Elevado metabolismo de primer pasaje hepático (mayor del 70%).

4.3.3.- Características farmacodinámicas

- Curva Dosis-Respuesta "empinada" (es decir, pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos).

- Estrecho margen de seguridad (cociente DL50/DE50, menor a 2).

4.3.4.- Características clínicas

- Evidencia clínica de problemas relacionados con la biodisponibilidad.

IV.- REQUERIMIENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA EN SERES HUMANOS

1.-GENERALIDADES

De acuerdo a lo establecido en la Disposición 5330/97 (Ensayos Clínicos), o la que en su caso la reemplace, en lo que se refiere a:

- Ámbito de aplicación y de sus alcances.
- Autorización, seguimiento y controles del estudio.
- Requisitos de los investigadores y de los patrocinantes.
- Incumplimiento de la normativa.
- Los requisitos básicos.
- Los centros en donde se llevará a cabo el estudio.
- Los requerimientos éticos.

2.-INFORMACIÓN SOBRE LOS PRODUCTOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.

2.1. Las características farmacocinéticas/ dinámicas del producto de referencia y la forma farmacéutica a utilizar en el ensayo y del producto problema, si las hubiera. No será imprescindible la presentación de información preclínica para los estudios de bioequivalencia (Disp. 5330/97, Capítulo VII, Introducción).

2.2. La composición cuali-cuantitativa del producto problema. El contenido de droga activa del producto problema con respecto al producto de referencia no debe diferir en más de un 5%. Si ello ocurriera, esta diferencia debe ser tenida en cuenta en el cálculo de los datos de biodisponibilidad, para facilitar la comparación de ambos productos farmacéuticos.

2.3. Los test de disolución "in vitro" comparativos entre el lote del producto de referencia y problema que serán utilizados en el ensayo, o el test "in vitro" que corresponda según la forma farmacéutica a utilizar durante el ensayo.

2.4. Drogas

2.4.1. Productos de referencia y en estudio: Nombre aprobado. Nombre comercial. Fabricante. Forma farmacéutica. Dosis. Número de lote.

2.4.2. Provisión, almacenamiento y dispensación.

2.4.3. Acondicionamiento, etiquetado y aleatorización.

2.5. Identificación de los productos de referencia y en estudio:

Los productos farmacéuticos que se utilicen en el estudio de equivalencia en humanos deben ser idénticos a los que se proyectan comercializar. Por esta razón, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo estabilidad) sino también los métodos de elaboración deben ser los que se van a utilizar de rutina en la futura producción.

Las muestras deberían ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no sea factible pueden utilizarse lotes piloto o de pequeña escala, siempre que no sean menores a un décimo (1/10) del tamaño del lote industrial proyectado.

2.6. Reserva de muestras: se debe guardar cantidad suficiente de cada lote bajo condiciones de almacenamiento apropiadas de los productos farmacéuticos utilizados de los estudios de equivalencia en seres humanos, así como sus protocolos de análisis y características. Estas muestras podrán ser requeridas por las autoridades en caso de ser necesario.

3.- SUJETOS

3.1. Ensayo de bioequivalencia:

Los participantes deberán ser preferiblemente voluntarios sanos de ambos sexos, entre 18 a 55 años de edad y de peso acorde a los rangos aceptados. No deben tener antecedentes de abuso de drogas o alcohol y ser no-fumadores. Se establecerán criterios de inclusión / exclusión, de acuerdo a las características de los productos en estudio. Se confeccionarán historias clínicas detalladas, las cuales incluirán: exámenes físico y de laboratorio.

Si el estudio fuera realizado en pacientes, esta alternativa deberá ser justificada.

Los participantes serán monitoreados durante y con posterioridad al desarrollo del estudio, con el objeto de tomar las medidas adecuadas en caso de aparición de reacciones adversas, toxicidad o alguna enfermedad intercurrente.

Tamaño de la muestra: De 18 a 24 voluntarios sanos y en ningún caso menor de 12. El número de sujetos participantes deberá ser justificado.

4.- PRODUCTO DE REFERENCIA Y EN ESTUDIO

4.1. Producto de referencia (Ver II.- DEFINICIONES).

4.2. Producto problema: Es la alternativa farmacéutica o el equivalente farmacéutico del producto de referencia.

5.- MÉTODOS ANALÍTICOS.

5.1.-Ensayo de bioequivalencia.

Los métodos analíticos usados para determinar el principio activo y/o sus productos de biotransformación en plasma, suero, sangre u orina u otro fluido biológico deberán cumplimentar los requerimientos de especificidad, sensibilidad, precisión y seguridad.

Se deberán informar los resultados de validación de los procedimientos a utilizar en el ensayo (p.ej.: curva standard, límite de detección del principio activo y/o de su producto de biotransformación).

Se deberán informar los resultados de los ensayos de estabilidad del principio activo y/o de su producto de biotransformación en la muestra experimental.

6.- DISEÑO EXPERIMENTAL

6.1. Dosis única del producto problema y de referencia

6.1.1.Generalidades:

-Realizado en voluntarios sanos que recibirán una única dosis, tanto del producto problema como de referencia.

-El producto problema y de referencia deberá ser administrado a sujetos en ayunas, a menos que otro método puede ser más apropiado el cual deberá justificarse.

-El diseño será cruzado, a menos que un diseño paralelo o de otro tipo resulte más apropiado, el cual deberá justificarse.

-A menos que otras razones lo justifiquen, el período de eliminación deberá ser determinado durante:

a- Por lo menos tres veces la vida media del principio activo o su metabolito en sangre o en orina; o

b- Por lo menos tres veces la vida media de desaparición del efecto farmacológico agudo.

6.1.2. Según la muestra experimental:

Sangre:

a-La colección de las muestras sanguíneas será realizada con la suficiente frecuencia para permitir la determinación:

a.1 De la concentración máxima.

a.2. El área bajo la curva por un periodo de tiempo de por lo menos tres veces la vida media del principio activo o su metabolito.

b- Según la forma farmacéutica:

b.1. En un estudio en que se comparen las formas orales del producto problema y de referencia, la periodicidad de la colección de las muestras debe ser idéntica .

Orina:

Cuando la comparación del producto problema y de referencia se basa en la determinación de una curva acumulativa de excreción urinaria en función de tiempo, la colección de las muestras de orina deberá realizarse con la suficiente frecuencia, para permitir la determinación de la velocidad y cantidad excretada de la droga o sus metabolismos.

6.3.Dosis múltiples del producto problema y de referencia:

6.3.1.Generalidades

En determinadas circunstancias, la comparación del producto problema y de referencia requerirá la administración repetida de los mismos, con el objeto de obtener niveles estacionarios del principio activo en el organismo.

6.3.2.Condiciones para la realización de ensayos de bioequivalencia con dosis múltiple en medicamentos con riesgo sanitario significativo.

Se requerirá un estudio empleando dosis múltiples cuando:

-Existan diferencias en la velocidad de absorción pero no en la cantidad absorbida.

-Haya una excesiva variabilidad en la biodisponibilidad entre sujetos.

-La concentración del principio activo o sus metabolismos en sangre resultante de la administración de una única dosis se encuentran por debajo de los límites de detección del método analítico.

- El producto problema es una forma de liberación controlada.

- Farmacocinética dosis o tiempo-dependiente.

6.3.3. Diseño experimental

- Será realizado en voluntarios sanos que recibirán dosis múltiples tanto del producto problema como de referencia.

- El producto problema y de referencia deberá ser administrado a sujetos en ayunas, a menos que otro método pueda ser más apropiado, el cual deberá justificarse.

- El producto problema y de referencia deberá ser administrado de acuerdo a las recomendaciones usuales de posología.

- El diseño será cruzado, a menos que un diseño paralelo o de otro tipo resulte más apropiado por razones científicas validas, y deberá prever un periodo adecuado de eliminación de la droga si las condiciones de equilibrio no se alcanzan.

- A menos que otras razones lo justifiquen, el período de eliminación deberá ser determinado durante:

a- Por lo menos cinco veces la vida media del principio activo o su metabolito en sangre o en orina ; o

b- Por lo menos cinco veces la vida media de desaparición del efecto farmacológico agudo.

6.3.4. Según la muestra experimental

-Para el ensayo de dosis múltiple:

a-Sangre y Orina: Cuando la comparación entre la droga problema y de referencia se base en curvas de concentración sanguínea o en curvas acumulativas de excreción urinaria en función del tiempo en estado de equilibrio, las muestras de sangre u orina deberán ser tomadas con la suficiente frecuencia durante dos o más días consecutivos, para definir adecuadamente la concentración plástica o urinaria máxima y mínima en equilibrio.

-Para el efecto farmacológico agudo:

Cuando la comparación entre la droga problema y de referencia se base en la determinación de una curva efecto-tiempo, las mediciones de dicho efecto serán lo suficientemente frecuentes para demostrar un efecto máximo y ausencia de diferencias significativas entre ambos productos.

7.- VARIABLES FARMACOCINÉTICAS:

Según el diseño experimental y las muestras biológicas : Cmax, Cmaxx, Cmaxr, Cmin, Cp, Tmax, ABCt, ABC∞, ABCτ, ABCx, ABCr TMR, Aet, Ae∞, dAe / dt, t 1/2.

Cmax: Concentración plasmática máxima.

Cmaxx: Concentración plasmática máxima del producto problema.

Cmaxr: Concentración plasmática máxima del producto de referencia.

Cmin: Concentración plasmática mínima.

Cp : Concentración plasmática promedio.

Tmax: tiempo en el cual se alcanza la Cmax.

ABCt: área bajo la curva de concentración plasmática en un tiempo t.

ABC∞: área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito.

ABCτ: área bajo la curva de concentración plasmática durante un intervalo de dosis en estado de equilibrio.

ABCx: área bajo la curva del producto problema.

ABCr: área bajo la curva del producto de referencia

TMR: tiempo medio de residencia.

Aet : excreción urinaria acumulativa a un tiempo t.

Ae∞: excreción urinaria acumulativa extrapolada al infinito.

dAe / dt : velocidad de excreción urinaria.

t1/2: vida media de concentración plasmática.

8.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Serán aceptados aquellos procedimientos estadísticos que no excedan el nivel de significancia del 5%, y entre ellos aquellos con el menor riesgo de rechazar erróneamente equivalencia.

Podrán ser utilizados métodos paramétricos o no paramétricos, según corresponda.

9.- CRITERIOS DE EQUIVALENCIA :

9.1. Para Bioequivalencia:

ABCx / ABCr : El intervalo de confianza 90% de la razón entre ambas ABC deberá estar contenido dentro de rango de bioequivalencia de 0.8- 1.25 .

Cmax_x / Cmax_r: Debido a la variabilidad de este parámetro los rangos serán más amplios que para la razón ABC; la elección del rango deberá ser justificada.

El cálculo de cualquier otra variable utilizada para declarar dos productos bioequivalentes deberá ser justificada.

DROGAS ORDENADAS POR EXIGENCIA, RIESGO Y VENTANA TERAPÉUTICA.

* Goodman Gilman's Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9a. Ed. Interamericana. México, 1996.

** Florez, J: Farmacología humana. 2a.Ed. Edit. Masson, Barcelona, 1992.

EXIGENCIA EN PAÍSES	DROGA	PUNTAJE	RIESGO SANITARIO	VENTANA TERAPÉUTICA
3	CARBAMAZEPINA	12	ALTO	0.0-2.25*
	CICLOSPORINA		ALTO	1-2**

EXIGENCIA EN PAÍSES	DROGA	PUNTAJE	RIESGO SANITARIO	VENTANA TERAPÉUTICA
3	FENITOÍNA SÓDICA	12	ALTO	2*
3	LITIO CARBONATO	12	ALTO	1.25-6*
3	PROCAINAMIDA	12	ALTO	1-4.7*
3	TOLBUTAMIDA	12	ALTO	
3	VALPROATO SÓDICO	12	ALTO	1-2**
3	VERAPAMILLO HCl	12	ALTO	
2	ETOSUXIMIDA	11	ALTO	1.9-3.7**
2	INSULINA SOL.	11	ALTO	
2	INSULINA ZINC SUSP.	11	ALTO	
2	INSULINA INTERM.	11	ALTO	
2	QUINIDINA SULFATO	11	ALTO	1.2-2**
2	WARFARINA SÓDICA	11	ALTO	
3	AZATIOPRINA	9	INTERMEDIO	
3	BIPERIDENO CLORHIDRATO	9	INTERMEDIO	
3	CARBIDOPA	9	INTERMEDIO	
3	ETAMBUTOL CLORHIDRATO	9	INTERMEDIO	
3	ETINILESTRADIOL	9	INTERMEDIO	
3	ETOPÓSIDO	9	INTERMEDIO	
3	FLUCITOSINA	9	INTERMEDIO	
3	FLUDROCORTISONA, ACETATO	9	INTERMEDIO	
3	INSULINA ISOFÁNICA	9	INTERMEDIO	
3	LEVODOPA	9	INTERMEDIO	
3	LEVONORGESTREL	9	INTERMEDIO	
3	MEFLOQUINA CLORHIDRATO	9	INTERMEDIO	
3	MERCAPTOPYRINA	9	INTERMEDIO	
3	METOTREXATO SÓDICO	9	INTERMEDIO	
3	PROPRANOLOL CLORHIDRATO	9	INTERMEDIO	

3	RIFAMPICINA	9	INTERMEDIO	
3	SALBUTAMOL SULFATO	9	INTERMEDIO	
3	SULFADOXINA	9	INTERMEDIO	
3	TAMOXIFENO CITRATO	9	INTERMEDIO	
2	AMITRIPTILINA	8	INTERMEDIO	
2	ATENOLOL	8	INTERMEDIO	
2	CLOMIPRAMINA CLORHIDRATO	8	INTERMEDIO	
2	DIAZEPAM	8	INTERMEDIO	
2	HIDRALAZINA CLORHIDRATO	8	INTERMEDIO	
2	METOXIPROGESTERONA ACETATO (DEPOT)	8	INTERMEDIO	
2	METILDOPA	8	INTERMEDIO	
2	NORETISTERONA	8	INTERMEDIO	
2	FENOXIMETILPENICILINA POTÁSICA	8	INTERMEDIO	
3	ÁCIDO NALIDÍXICO	6	BAJO	
3	ALLOPURINOL	6	BAJO	
3	AMOXICILINA	6	BAJO	
3	CIPROFLOXACINA	6	BAJO	
3	DOXICICLINA HICLATO	6	BAJO	
3	ESPIRONOLACTONA	6	BAJO	
3	FUROSEMIDA	6	BAJO	
3	ISOSORBIDE DINITRATO	6	BAJO	
3	KETOCONAZOL	6	BAJO	
3	LEVAMISOL CLORHIDRATO	6	BAJO	
3	MEBENDAZOL	6	BAJO	
3	NIFEDIPINA	6	BAJO	
3	PROCARBAZINA CLORHIDRATO	6	BAJO	
3	SULFAMETOXAZOL	6	BAJO	
3	SULFASALAZINA	6	BAJO	
2	AMILORIDA CLORHIDRATO	5	BAJO	

2	FOLINATO DE CALCIO	5	BAJO	
2	CAPTOPRIL	5	BAJO	
2	CLORAMFENICOL	5	BAJO	
2	CLORAMFENICOL PALMITATO	5	BAJO	
2	CLORPROMAZINA CLORHIDRATO	5	BAJO	
2	CIMETIDINA	5	BAJO	
2	CLOFAZIMINA	5	BAJO	
2	CLOXACILINA SÓDICA	5	BAJO	
2	DAPSONA	5	BAJO	
2	DIETILCARBAMAZINA CITRATO DIHIDROGENADO	5	BAJO	
2	DIMERCAPROL	5	BAJO	
2	ERITROMICINA ETILSUCCINATO	5	BAJO	
2	ERITROMICINA ESTEARATO	5	BAJO	
2	ÁCIDO FÓLICO	5	BAJO	
2	GRISEOFULVINA	5	BAJO	
2	HALOPERIDOL	5	BAJO	
2	IBUPROFENO	5	BAJO	
2	INDOMETACINA	5	BAJO	
2	ISONIAZIDA	5	BAJO	
2	METOCLOPRAMIDA CLORHIDRATO	5	BAJO	
2	NICLOSAMIDA	5	BAJO	
2	NITROFURANTOÍNA	5	BAJO	
2	OXAMNIQUINA	5	BAJO	
2	PENICILAMINA	5	BAJO	
2	FITOMENADIONA	5	BAJO	
2	PRAZICUANTEL	5	BAJO	
2	PREDNISOLONA	5	BAJO	
2	PROMETAZINA CLORHIDRATO	5	BAJO	
2	PIRIDOSTIGMINA BROMHIDRATO	5	BAJO	

2	QUININA BISULFATO	5	BAJO	
2	RESERPINA	5	BAJO	
2	TETRACICLINA CLORHIDRATO	5	BAJO	

RANGOS TERAPÉUTICOS DE FÁRMACOS HABITUALMENTE MONITORIZADOS
(FLOREZ, J: FARMACOLOGÍA HUMANA. 2a.Ed. EDIT. MASSON, BARCELONA, 1992).

DROGA	TER.MIN.	TER.MAX.	TOX.MIN.	TOX.MAX.	UNIDADES
AMIKACINA	1-4	20-25	>10	>30-35	ug/ml
AMITRIPTILINA + NORTRIPTILINA	150-250	-	>300	-	ng/ml
CARBAMEZEPINA	4-8	8-12	>8	>15	ug/ml
CICLOSPORINA	150-300	-	>300	-	ng/ML
CLORAMFENICOL	10	20	-	>25	ug/ml
CLORPROMAZINA	100-200	-	>500	-	ng/ml
DESMETILIMIPRAMINA	125-300	-	-	-	ng/ml
DIGOXINA	0.5-1.5	-	>2	-	ng/ml
ETOSUXIMIDA	40-80	-	>150	-	ug/ml
FENITOÍNA	10-20	-	>20	-	ug/ml
FENITOÍNA (ANTIARR.)	10	20	-	>20	ug/ml
FENOBARBITAL	15-25	-	>30	-	ug/ml
GENTAMICINA	0.5-1	6-8	>2	>10-12	ug/ml
HALOPERIDOL	10-15	-	>10	-	ng/ml
IMIPRAMINA+DES-METILI- MIPRAMINA	150-250	-	-	-	ng/ml
LIDOCAÍNA	2	5	-	>5	ug/ml
LITIO	0.8-1.2	-	>1.5	-	mEq/L
METOTREXATO (48hs)	-	-	>10-6	-	mol/L
NETILMICINA	0.5-1	6-8	>2	>10-12	ug/ml
NORTRIPTILINA	50-150	-	-	-	ng/ml
PRIMIDONA	5-10	-	>10	-	ug/ml
PROCAINAMIDA	4	8	-	>10	ug/ml
QUINIDINA	3	5	-	>6	ug/ml
SALICILATOS	150	300	-	>300	ug/ml
TEOFILINA	10	20	-	>20	ug/ml
TIOPIENTAL (INF.CONTINUA)	2.5-5	-	-	-	Mg/100ml
TOBRAMICINA	0.5-1	6-8	>2	>10-12	ug/ml
VALPROATO (Na)	50-100	-	>100	-	ug/ml
VANCOMICINA	5-10	25	>13	>25	ug/ml

En el recién nacido es importante el monitoreo de aminoglucósidos, cloramfenicol, digoxina y teofilina; en el niño: antiepilépticos y teofilina; en el anciano: digoxina, psicofármacos y teofilina; en la mujer embarazada: aminoglucósidos, antiepilépticos, digoxina, teofilina y litio, en los casos excepcionales en que pueda utilizarse. En la insuficiencia renal, es de importancia la monitorización de aminoglucósidos vancomicina y litio. En la insuficiencia cardíaca: digoxina, aminoglucósidos, teofilina y antiarrítmicos. En las alteraciones hepáticas: teofilina y lidocaína.

PERIODO	PRINCIPIOS ACTIVOS
Julio 1999-Julio 2000	CARMAMAZEPINA
	OXCARBAZEPINA
	FENITOÍNA
	LITIO CARBONATO
Julio 2000-Julio2001	ETOSUXIMIDA
	QUINIDINA
	VALPROATO
	WARFARINA
	DIGOXINA
	TEOFILINA
Julio 20001-Julio 2002	CICLOSPORINA
	TOLBUTAMIDA
	VERAPAMILO
	INSULINAS
	LEVODOPA + INHIBIDORES DDC

Posteriormente, mediante Resolución Secretarial N° 229, del 19 de diciembre de 2000, se incorpora el principio activo Piridostigmina a la primera etapa del citado cronograma.

Disposición (ANMAT) N° 3311/01

VISTO la Ley 16463, el Decreto N° 150/92 y sus modificaciones, la Resolución de la Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 40/01, las Disposiciones ANMAT N° 3185/99 y 5330/97, el Expediente N° 1-47-6036/01-5, y

CONSIDERANDO

Que por la mencionada resolución secretarial se estableció la obligación de realizar estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad, para todas las especialidades medicinales que contengan como principio activo por lo menos uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, y los que se vayan incorporando, con la formulación que se comercializa en el país, debiendo cumplirse con la normativa establecida por las Disposiciones ANMAT N° 5330/97 y 3185/99.

Que, de conformidad a lo estipulado en el art. 2° de la aludida resolución, esta Administración determinará las condiciones dentro de las cuales deberán realizarse los estudios de equivalencia y, eventualmente de los de bioequivalencia/biodisponibilidad, de acuerdo, entre otros factores, a las características biofarmacéuticas de cada uno de los principios activos implicados, a través del dictado de las normas reglamentarias o de carácter operativo que hagan al cumplimiento de lo ordenado en la misma, implementando las medidas para su cumplimiento efectivo.

Que la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) constituye un relevante y creciente problema de salud de nuestra población, el que es enfrentado, entre otros medios, mediante el empleo de drogas antirretrovirales, las cuales, utilizadas en forma apropiada, han demostrado aumentar el tiempo de sobrevida de los infectados y su calidad de vida, pese a la producción de efectos adversos significativos.

Que, aunque no existe una clara evidencia de duración óptima del tratamiento, el mismo suele ser prolongado, usualmente bajo la modalidad de varias drogas antirretrovirales combinadas, y frecuentemente con el agregado de otros medicamentos para el tratamiento o profilaxis de las complicaciones que pueden aparecer en el curso de la infección.

Que, por su frecuente asociación y largo período de administración, las drogas antirretrovirales tienen una alta probabilidad de generar interacciones y/o efectos

adversos de diferente magnitud.

Que la exposición del virus a las drogas antirretrovirales se acompaña de la selección de variantes resistentes al tratamiento, incluso multiresistentes, proceso que parece facilitado por la falta de adherencia al tratamiento y la resultante exposición a concentraciones subterapéuticas de estas drogas.

Que la aparición de resistencia contra estas drogas hace desaparecer los beneficios del tratamiento a nivel individual y genera una amenaza cierta para el conjunto de la población.

Que el Ministerio de Salud de la Nación ha adoptado una política activa para garantizar el acceso de los individuos infectados al tratamiento antirretroviral, constituyendo la medida que se adopta por la presente un complemento necesario de la misma.

Que, concordando con la posición de muchos organismos internacionales, es de interés nacional promover la adopción de políticas de garantía de calidad de medicamentos antirretrovirales, sean éstos de marca o genéricos, conforme a los patrones aceptados internacionalmente, incluyendo la existencia de la realización de pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad.

Que las normativas nacionales vigentes posibilitan la autorización de la producción y comercialización de medicamentos, en base a su similitud con otras formulaciones existentes en nuestro país o en países de alta vigilancia sanitaria.

Que esta situación permite la presencia en el mercado local de medicamentos antirretrovirales de diferentes establecimientos productores, con principio activo de diverso origen y con diferente nombre comercial, lo cual es atípico y diferente con respecto a la existente en los países de alta vigilancia sanitaria.

Que oportunamente se elaboró una propuesta tentativa, la que fue consultada con las autoridades de la Unidad Coordinadora-Ejecutora de VIH/SIDA y ETS, con las cámaras representativas de los fabricantes de medicamentos a base de antirretrovirales y con organizaciones no gubernamentales que oportunamente manifestaron su interés y preocupación en el tema, cuyas posiciones fueron tomadas en consideración.

Que en dicha propuesta se diferenciaban los principios activos entre los que requerían estudios formales de bioequivalencia in vivo y los que sólo requerían prueba de equivalencia farmacéutica in vitro.

Que el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT ha registrado más de 100 comunicaciones de eventos adversos con diversas formulaciones de dro-

gas antirretrovirales, incluyendo falta de eficacia, demostrando que estas drogas generan problemas en su uso cotidiano tanto en términos de efectos adversos como de falta de eficacia, pero que los mismos afectan a la mayoría de las marcas disponibles en nuestro mercado, sin permitir a priori atribuirlos preferentemente a alguna de ellas.

Que corresponde establecer las condiciones en las cuales deberán realizarse los estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad de las drogas antirretrovirales, fijando además el cronograma operativo para dar cumplimiento a los mismos, de acuerdo a las características biofarmacéuticas de cada uno de los principios activos implicados.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en uso de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 847/00, y por el art. 2° de la Resolución 40/01 de la Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria.

Por ello,

LA COMISION INTERVENTORA EN LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA DISPONE:

Artículo 1°. - Establécense las condiciones en las cuales deberán realizarse los estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad de las especialidades medicinales que contengan como principio activo individual uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, tanto para las actualmente en comercialización, como las registradas y no comercializadas, de conformidad a lo determinado en los ANEXOS I y II de la presente disposición, que forman parte integrante de la misma. La ANMAT establecerá un cronograma complementario para las especialidades medicinales no contempladas en el Anexo I.

Artículo 2°. - Los estudios se realizarán de acuerdo a los procedimientos y principios establecidos en las Disposiciones N° 5330/97 y 3185/99.

Artículo 3°. - Los titulares de las especialidades medicinales de referencia que incumplan lo establecido en la presente disposición, se harán pasibles de las sanciones establecidas en la ley 16463 y en el Decreto N° 341/92, en ejercicio de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92.

Artículo 4°. - Anótese, comuníquese a CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CO.M.RA, SAFYBI, C.O.F.A., publíquese, dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial. Cumplido, archívese PERMANENTE.

ANEXO I

1. Sólo se incluirán en la primera serie de evaluaciones los preparados que contienen drogas antirretrovirales individuales en comercialización, y las registradas y aún no comercializadas. Las asociaciones o las formulaciones que se presenten en el futuro serán analizadas individualmente.

2. El criterio general se basa en el sistema de clasificación biofarmacéutica de medicamentos: las drogas de alta solubilidad y alta permeabilidad deberán demostrar equivalencia in vitro, el resto deberá realizar estudios in vitro e in vivo.

3. La siguiente Tabla presenta el cronograma a utilizar para la presentación de los resultados de los estudios: (tabla correspondiente en la página 52)

4. Las empresas titulares de más de un certificado de productos que requieran estudios in vitro e in vivo podrán presentar una propuesta de desdoblamiento de fechas, a condición de que al menos uno de ellos tenga los resultados de su estudio in vivo presentados para el 31-12-2001 y el resto esté completado para el 31-12-02. La decisión final sobre la razonabilidad de tales propuestas y el orden en que serán estudiadas las especialidades medicinales involucradas será tomada por la ANMAT en el término de 15 días.

ANEXO II

Para asegurar que los lotes de productos que serán sometidos a estudios de biodisponibilidad posean características consistentes con aquellas de los lotes administrados a pacientes, se hace necesario calificar, en forma inequívoca, los parámetros técnicos inherentes al proceso de producción, comenzando con la calidad de las materias primas, hasta las posibles variaciones en la liberación del fármaco que podrían producirse a lo largo de la vida útil del producto.

Los estudios que se consideran a continuación constituyen una guía de las especificaciones que es necesario establecer para asegurar la reproducibilidad de las características de un lote. En todos los casos, el aporte de datos históricos de lotes anteriores puede ser un elemento valioso en la evaluación de la documentación presentada.

Esta guía se aplicará cada vez que sea necesario remitir a la autoridad sanitaria la documentación para obtener la autorización para realizar los ensayos establecidos en la presente disposición, aunque parte de la información debe ser generada durante el desarrollo del producto.

DROGA	ENSAYO A REALIZAR	FECHA LÍMITE
ABACAVIR	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
ESTAVUDINA	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
LAMIVUDINA	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
ZALCITABINA	IN VITRO	30 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
ZIDOVUDINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
AMPRENAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
DELAVIRDINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
DIDANOSINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
EFAVIRENZ	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
INDINAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
NELFINAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
NEVIRAPINA	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
RITONAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial
SAQUINAVIR	IN VITRO E IN VIVO	180 días a partir de la publicación en Boletín Oficial

PROCEDIMIENTO

A continuación se detalla la información que es necesario adjuntar para su evaluación, a fin de cumplir con los objetivos de la presente reglamentación.

Parte general

Se deberá remitir la información que se detalla a continuación:

Nombre y domicilio del laboratorio titular del registro.

Nombre del director técnico.

Nombre y domicilio del elaborador (consignar todos los laboratorios externos que intervienen en el proceso productivo y en qué etapa lo hacen).

Fórmula cualicuantitativa completa.

Número de lote y tamaño, indicando si se trata de un lote industrial o piloto¹.

¹ En todos los casos se deberán reservar 4 (cuatro) porciones del lote a utilizar en el estudio, según el siguiente esquema:

1) Una porción se utilizará para realizar el estudio.

2) Otra porción lacrada será retenida por el laboratorio y utilizada en casos de fallas en el estudio.

3) Una porción en cantidad suficiente 5 (cinco) veces todos los ensayos de control de calidad, será lacrada y conservada por el INAME.

4) Una porción igual a la anterior será mantenida por el laboratorio.

5) El resto del lote será conservado por el laboratorio y reservado para verificaciones futuras.

Materias primas

1 -PRINCIPIO ACTIVO

Ensayos y especificaciones que incluyan: identificación, ensayos de pureza y valoración.

Validación de los métodos analíticos en el caso de métodos no codificados en farmacopeas reconocidas internacionalmente

Otras propiedades fisicoquímicas: en algunas drogas, propiedades fisicoquímicas particulares pueden tener un impacto significativo en la biodisponibilidad, de acuerdo a la información científica internacional publicada y disponible; en tales casos deben realizarse los estudios correspondientes empleando un procedimiento apropiado.

2 -EXCIPIENTES

Se deberá presentar para cada excipiente, independientemente de la cantidad presente en la fórmula, aparezcan o no en el producto terminado:

Ensayos y especificaciones que incluyan: identificación, ensayos de pureza y valoración. Validación de los métodos analíticos en el caso de métodos no codificados en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

Tecnología de producción

Metodología: deberá detallarse la metodología de producción, y el laboratorio deberá demostrar en forma fehaciente que está en condiciones de asegurar consistencia en los resultados obtenidos con diferentes lotes.

Producto semielaborado y terminado

Ensayos y especificaciones que incluyan: identificación, y valoración, validación de los métodos analíticos en el caso de métodos no codificados en farmacopeas reconocidas internacionalmente.

Propiedades fisicoquímicas de los productos intermedios: en general, las características fisicoquímicas de los productos semielaborados constituyen parámetros críticos cuyos límites de aceptación podrán establecerse para obtener lotes de producto terminado reproducibles.

Disolución: se deberá aportar la metodología y especificaciones de la prueba de disolución y los resultados obtenidos con el lote bajo estudio. En caso de que la prueba de disolución no esté codificada en alguna farmacopea internacionalmente reconocida, se deberá adjuntar la validación del método analítico empleado en la prueba.

Observaciones

Una vez completados y aceptados los estudios de Biodisponibilidad, deberá remitirse al INAME una copia de los resultados, a fin de validar las especificaciones de calidad «in vitro» establecidas, y que sirvan como referencia para ulteriores modificaciones del medicamento.

Disposición (ANMAT) N° 2807/02

Buenos Aires, 18 de junio de 2002

VISTO las Leyes nros. 16.463 y 24.766, los Decretos n° 9763/64, n° 150/92 y sus modificatorios n° 1890/92 y 177/93 y normas complementarias (Resolución Conjunta del e M.S. y A.S. n° 988/92 y el ex M.E. y O. y S.P. n° 748/92) y la Disposición ANMAT n° 3185/99; y

CONSIDERANDO:

Que las prescripciones legales y reglamentarias citadas en el VISTO de la presente constituyen el plexo normativo aplicable al registro, fiscalización y control de medicamentos y especialidades medicinales y a las actividades de elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, importación y exportación de dichos productos.

Que la aplicación de las normativas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población, mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que, sin perjuicio de la lectura objetiva de la información calificada, destine los mayores esfuerzos a la verificación continua de la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquella consume.

Que, estando los estudios de bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, los mismos deben cumplir con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

Que, por Disposición ANMAT n° 3185/99, se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo y se estableció un cronograma de implementación gradual, en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

Que el cronograma establecido en la Disposición aludida en el párrafo anterior, lejos de constituir una lista cerrada, es susceptible de variación, tanto en las inclusiones como en las exclusiones de principios activos o formas farmacéuticas, ya que el concepto de bioequivalencia es dinámico y adaptable a la evolución del conocimiento científico y a las necesidades sanitarias.

Que los estudios de bioequivalencia deben ser realizados en comparación con un producto de referencia, el que, de acuerdo a la Disposición ANMAT n° 3185/99, podrá ser el producto innovador, el líder del mercado o el que establezca esta Administración Nacional.

Que el principio ISOTRETINOINA posee características farmacológicas tales que debe ser

categorizado como de riesgo sanitario significativo, a saber: a) escasa solubilidad en agua (menor de 0.1 %); b) requerimiento de una cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente; c) el cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz mínima es menor de 2; d) el principio activo es fácilmente inactivado por la luz y la humedad, requiriendo procedimientos adecuados para su elaboración, y comercializándose en una única forma farmacéutica (cápsulas de gelatina blanda); y e) se trata de una droga con un efecto adverso serio, como lo es la posibilidad de teratogenicidad.

Que, conforme a ello, resulta procedente incorporar dicho principio activo a la exigencia de estudios de bioequivalencia / biodisponibilidad de la Disposición ANMAT n° 3185/99.

Que la Comisión Asesora Ad Honorem de la ANMAT en Temas de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto n° 1490/92 y el Decreto n° 197/02.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º -Incorpórese a la exigencia de realización de estudios de bioequivalencia / biodisponibilidad establecidos en la Disposición ANMAT n° 3185/99, al principio activo ISOTRETINOINA para uso oral.

ARTICULO 2º- A partir de la entrada en vigencia de la presente Disposición, para el registro de productos farmacéuticos que contengan el principio activo ISOTRETINOINA, se deberán presentar los resultados de los estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia aprobados por esta Administración Nacional.

ARTICULO 3º - Establécense para los principios activos CARBAMAZEPINA, OCARBAZEPINA, VALPROATO, CICLOSPORINA, TOFILINA, VERAPAMILO, DIGOXINA E ISOTRETINOINA, los siguientes productos de referencia: TEGRETOL (NOVARTIS ARGENTINA S.A.), TRILEPTAL (NOVARTIS ARGENTINA S.A.), VALCOTE Y DEPAKENE (ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA

S.A.), SANDIMUN NEORAL (NOVARTIS ARGENTINA S.A.), THEO DUR (ASTRAZENECA S.A.), ISOPTINO (ABBOT LABORATORIOS ARGENTINA S.A.), LANOXIN-DIGOINA (GLAXO WELLCOME S.A.) Y ROACCUTAN (PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.), respectivamente.

ARTICULO 4° - La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTICULO 5° - Regístrese, comuníquese a la

Superintendencia de Servicios de Salud, al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (I.N.S.S.J.P.), al Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal, al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, a la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA), a la Asociación Médica Argentina (AMA), a la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA), a CAEME, CILFA, COOPERALA y CAPGEN. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese.

Disposición (ANMAT) N° 2814/02

Buenos Aires, 18 de junio de 2002.

VISTO las Leyes nros. 16.453 y 24.766, los Decretos n° 9763/64, n° 150/92 y sus modificatorias n° 1890/92 y 177/93 y normas complementarios (Resolución Conjunta del ex M.S. y A.S. n° 988/92 y el ex M.E. y O. y S.P. n° 748/92) y la Disposición A.N.M.A.T. n° 3185/99, y el Informe de OMS 863/96, y

CONSIDERANDO:

Que las prescripciones legales y reglamentarias citadas en el VISTO de la presente constituyen el plexo normativo aplicable al registro, fiscalización y control de medicamentos y especialidades medicinales y a las actividades de elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, importación y exportación de dichos productos.

Que la aplicación de las normativas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población, mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que, sin perjuicio de la lectura objetiva de la información calificada, destine los mayores esfuerzos a la verificación continua de la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquella consume.

Que, estando los estudios de bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, los mismos deben cumplir con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

Que por Disposición A.N.M.A.T. 3185/99 se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo, y se estableció un cronograma de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

Que internacionalmente se acepta que existe un grupo de especialidades medicinales que son consideradas equivalentes, en atención a las características de

su forma farmacéutica y/o vías de administración.

Que constituyendo uno de los objetivos de los estudios de biodisponibilidad la determinación de la tasa de absorción de un principio activo, la realización de dichos estudios no deviene necesaria cuando se trata de productos destinados a ser administrados por vía parenteral, por vía inhalatoria, por vía tópica, dérmica o mucosa, o en caso de soluciones para utilización por vía oral.

Que, en razón de lo reseñado en los párrafos precedentes, cabe significar con mayor precisión qué especialidades medicinales se encuentran exceptuadas de la exigencia de realización de estudios de equivalencia.

Que la Comisión Asesora Ad Honorem de la ANMAT en Temas de Bioequivalencia y Biodisponibilidad y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto n° 1490/92 y el Decreto n° 197/02.

Por ello,

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Las especialidades medicinales que presenten las siguientes formas farmacéuticas y/o vías de administración, no requerirán la realización de estudios de equivalencia, a saber:

a) Especialidades medicinales que se administran por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal), como soluciones acuosas, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones equivalentes, excepto los productos biológicos y/o biotecnológicos que, por

sus especiales características, requieren un tratamiento particular.

b) Especialidades medicinales constituidas por soluciones para uso oral que contienen idénticos principios activos en la misma concentración.

c) Gases medicinales.

d) Especialidades medicinales constituidas por polvos o granulados para ser reconstituidos como solución, cuando la solución satisfaga los criterios a) y b).

e) Especialidades medicinales óticas u oftálmicas que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones, y esencialmente los mismos excipientes.

f) Especialidades medicinales de aplicación tópica, dérmica o mucosa sin efecto terapéutico sistémica, que contengan idénticos principios activos en las mismas concentraciones y esencialmente los mismos excipientes.

g) Especialidades medicinales inhalables o aerosoles nasales en soluciones acuosas que contengan idénticos principios activos, en las mismas concentraciones

por unidad de dosis de administración.

h) Especialidades medicinales de administración oral cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.

ARTÍCULO 2°.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese, comuníquese a la Superintendencia de Servicios de Salud, Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (I.N.S.S.J.P.), al Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal, al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, a la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA), a la Asociación Médica Argentina (AMA), a la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA), a CAEME, CILFA, COOPERALA y CAPGEN. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese.

Disposición (ANMAT) N° 3598/02

BUENOS AIRES, 8 de Agosto de 2002

VISTO las Leyes nros. 16.463 y 24.766, los Decretos n°9763/64, n° 150/92 y sus modificatorios n°1890/92 y n°177/93 y normas complementarias, Resolución Conjunta del ex M.S. y A.S. n° 988/92 y el ex M.E. y O. Y S.P. n°748/92 y la Disposiciones A.N.M.A.T. N° 5330/96 y 3185/99, y

CONSIDERANDO:

Que las prescripciones legales y reglamentarias citadas en el VISTO de la presente constituyen la normativa aplicable al registro, fiscalización y control de medicamentos y especialidades medicinales y a las actividades de elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, importación y exportación de dichos productos.

Que la aplicación de las normativas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población, mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión que, sin perjuicio de la lectura objetiva de la información calificada, destine los mayores esfuerzos a la verificación continua de la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquélla consume.

Que estando los estudios de bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, los mismos deben cumplir con las Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

Que por Disposición A.N.M.A.T. 3185/99 se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo, y se estableció un cronograma de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

Que los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia deben ser realizados en centros que cuenten con recursos humanos, físicos y materiales adecuados a la metodología de los estudios de farmacocinética clínica.

Que deviene necesario normatizar los requisitos indispensables y necesarios que deben cumplir los centros en que se realicen estudios de farmacocinética clínica.

Que en el marco de la normatización mencionada, el investigador principal deberá suscribir una declaración jurada para facilitar la corroboración de dicha

información en las inspecciones que se realicen en el centro.

Que, a los efectos de la categorización de los establecimientos asistenciales en los que se desarrollen los estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia, se aplicarán los criterios establecidos en la Res. ex M.S.A.S. n° 282/94.

Que la Comisión "ad-honorem" de la A.N.M.A.T. en temas de biodisponibilidad/bioequivalencia y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto n°1490/92 y el Decreto n° 197/92.

Por ello,
EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Apruébase el Formulario de Declaración Jurada del Investigador Principal de los Centros de Estudios de Bioequivalencia/Biodisponibilidad, cuyo formulario se adjunta como Anexo I y que forma parte integrante de la presente.

ARTÍCULO 2°.- A los efectos de la aplicación de la presente disposición, adóptanse los Criterios Básicos de Categorización de Establecimientos Asistenciales, establecidos en la Resolución del ex - Ministerio de Salud y Acción Social N° 282/94.

ARTICULO 3° .- Establécese que los centros asistenciales en los que se realicen estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia, deberán funcionar en establecimientos con categorías I, II o III, de acuerdo a lo establecido por la Resolución Ministerial citada en el Artículo 2° de la presente.

ARTÍCULO 4°.- Establécese que el formulario aprobado en el Artículo 1° de la presente, debidamente completado y firmado, deberá adjuntarse al formulario ECLIN, como trámite necesario para la aprobación del ensayo clínico en el marco normativo de la Disposición A.N.M.A.T. 5330/97.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese, comuníquese a CAEME, CILFA, COOPERALA, CAPGEN, AMAIFA, A.M.A., COMRA, COFA, SAFYBI, Universidad de Buenos Aires (Facultad de Medicina, de Odontología, de

Farmacía y Bioquímica) y a la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.

ANEXO I

Declaración Jurada del Investigador Principal del Centro de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia

Protocolo N° :

Patrocinante :

Título del Protocolo :

Nombre del Centro :

Dirección :

Código Postal :

País :

Localidad / Provincia

Teléfono :

Fax :

E-mail :

Nivel del Establecimiento: I, II, III, según Res. Ex - M.S. y A. S. N° 282/94

Investigador Principal :

Título Profesional y Matrícula habilitante:

Marque el casillero correspondiente a SI / NO. Use el casillero de OBSERVACIONES para incluir aclaraciones sobre el ítem evaluado, si el espacio es insuficiente continúe en hoja aparte.

ITEMS A EVALUAR	SI	NO	OBSERVACIONES
¿Tiene adiestramiento, experiencia y tiempo suficiente para asumir la responsabilidad de la conducción del estudio?			(El Curriculum del investigador se agrega con la documentación del Protocolo)
¿Tiene lugar apropiado para conservación del (de los) producto(s) en investigación?			
¿Adhiere a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas, Declaración de Helsinki y requerimientos regulatorios aplicables localmente?			
Agregue listado de los colaboradores, apropiadamente calificados, a quienes les delegará tareas significativas relacionadas con el Estudio.			
¿Posee la capacidad de incluir el número de voluntarios/pacientes necesarios, de acuerdo a las exigencias de reclutamiento del protocolo?	XXXX	XXX	(Adjuntar listado)
¿Dispone el Centro de Procedimientos Operativos Estándar en: 1- Área Clínica; 2- Área Bioquímica Clínica; 3- Área Analítica Farmacocinética; 4- Área de Análisis Estadístico; 5- Transporte y conservación de las muestras biológicas?			
¿Cuenta con las instalaciones e infraestructura para la realización del estudio, conforme lo marcan los procedimientos del protocolo? Cuantifique.			Nº. consultorios: Nº. camillas: Nº. habitaciones con baño:
¿Asegura que las personas que participarán en el estudio se encuentran lo suficientemente capacitadas e informadas con motivo del estudio?			
¿Dispone de instalaciones, infraestructura, medios adecuados y personal calificado (médico, enfermería) para asegurar, en caso de emergencia, la reanimación y asistencia respiratoria de los voluntarios/pacientes durante la permanencia en el centro?			
¿Dispone de un laboratorio de análisis clínicos y personal calificado para su realización, conforme lo establecido en el protocolo? ¿Propio o contratado?			Nombre y dirección del laboratorio contratado:
¿Dispone de un laboratorio de análisis de muestras biológicas y personal calificado para su realización, conforme lo establecido en el protocolo? ¿Propio o contratado?			Nombre y dirección del laboratorio contratado:
¿Dispone de equipamiento informático, programas adecuados y personal idóneo para el análisis estadístico de los datos, de acuerdo a lo establecido en el protocolo? ¿Propio o contratado?			Nombre y dirección del contratado:
¿Dispone de los medios adecuados para conservación y transporte de las muestras biológicas al centro de análisis?			Detallar procedimiento:

El que suscribe, en su carácter de investigador principal, asume la responsabilidad máxima de este Centro de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, y afirma que los datos consignados en esta declaración jurada son correctos y responden a la realidad del mismo.

Firma y Sello

Lugar

Fecha

Disposición (ANMAT) N° 1277/02

Buenos Aires, 10 de abril de 2002

VISTO el Decreto n° 486 del 13 de marzo DE 2002, la Disposición ANMAT n° 3311 del 22 de junio de 2001 y

CONSIDERANDO:

Que por la citada Disposición se establecen las condiciones en las cuales deberán realizarse los estudios de bioequivalencia / biodisponibilidad de las especialidades medicinales que contengan como principio activo individual uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, de conformidad a lo determinado en los Anexos I y II de la misma.

Que, de acuerdo a lo determinado en el punto 4 del Anexo I, las empresas titulares de más de un certificado de productos que requieran estudios in vivo e in vitro están facultadas para desdoblarse las fechas de cumplimiento de los estudios en cuestión, siempre y cuando al menos uno de ellos tenga los resultados de su estudio in vivo presentados al 31-12-2001, y el resto se complete para el 31-12-2002.

Que, mediante expedientes n° 1-47-2308-02-1 y n° 1-47-2271-02-2, la Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA) y la Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA), respectivamente, solicitan una prórroga de los plazos a los que refiere el punto 4, Anexo I de la Disposición ANMAT n° 3311/01, con fundamento en el hecho de haberse producido algunas demoras en la aprobación de los protocolos.

Que, sin perjuicio de que los laboratorios involucrados en la petición de referencia en muchos casos efectuaron sus presentaciones extemporáneamente, lo que generó que esta Administración cursara las intimaciones correspondientes, no es menos cierto que diversas circunstancias de carácter técnico y operativo no permitieron la obtención de los resultados de los estudios presentados dentro de los plazos origi-

nariamente establecidos.

Que, por otra parte, es dable tomar en consideración que las exigencias de bioequivalencia/ biodisponibilidad conforman un proceso gradual y progresivo, de acuerdo a las características de cada país, sustentado ello en las Conclusiones y Recomendaciones del Grupo de Consulta de Expertos sobre Bioequivalencia sobre productos farmacéuticos (Consultation of Experts on Bioequivalence of Pharmaceutical Products, Caracas, Venezuela, Enero 13-15/1999, reporte final Documento OPS/OMS junio de 1999).

Que esta Administración Nacional, desde su creación y de acuerdo a lo anteriormente mencionado, ha iniciado una política de mejoramiento gradual y continuo para el aseguramiento de la calidad de los medicamentos.

Que, por todo lo expuesto, resulta conveniente conceder la prórroga solicitada, extendiendo en un plazo razonable la obligatoriedad del cumplimiento de las exigencias establecidas en la Disposición ANMAT n° 3311/01.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto n° 1490/92 y el Decreto n° 197/02.

Por ello,
EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
DISPONE:

ARTICULO 1°- Prorróganse los plazos establecidos en el punto 4, Anexo I, de la Disposición ANMAT n° 3311/01, estableciéndose el 31-12-02 para el fijado el 31-12-01 y el 30-06-03 para el fijado el 31-12-02.

ARTÍCULO 2°-Regístrese, comuníquese a CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, COMRA, SAFIBY, COFA, CAPROFAC. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.

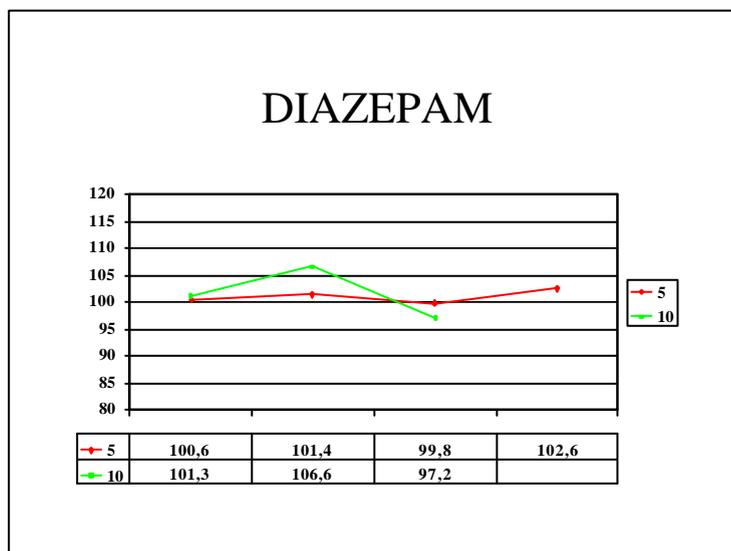
EVALUACION DE LOS PRODUCTOS EN ETAPA DE COMERCIALIZACION

La ANMAT, a través de su Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), lleva a cabo el control de las especialidades medicinales existentes en plaza, a fin de verificar si cumplen con los requisitos oportunamente aprobados para su etapa de producción. Esta labor está en consonancia con la política de sustitución de las marcas comercializadas, que alienta el Ministerio de Salud de la Nación.

La tarea se realiza obteniendo muestras al azar de los productos en venta, desde las bocas de expendio autorizadas, efectuando los análisis cuali-cuantitativos en los laboratorios del INAME.

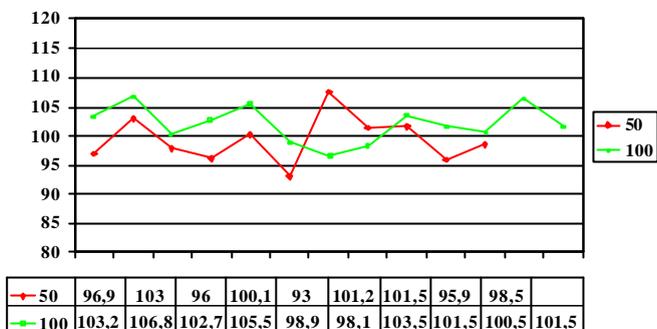
A modo de ejemplo, se presentan a continuación los resultados obtenidos en la evaluación de algunas especialidades medicinales que contienen principios activos de frecuente prescripción en la práctica clínica. En su presentación en comprimidos y/o cápsulas, se valoró la concentración existente del principio activo, el cual, de acuerdo a las especificaciones autorizadas, debe hallarse en una cantidad porcentual ubicada dentro de un rango que no exceda al autorizado para su producción. También se evaluó su velocidad de disolución.

La conclusión deducible de estos exámenes es que las especialidades medicinales aprobadas para su comercialización son sustituibles, ya que la concentración y disolubilidad del principio activo dispensado son equivalentes.



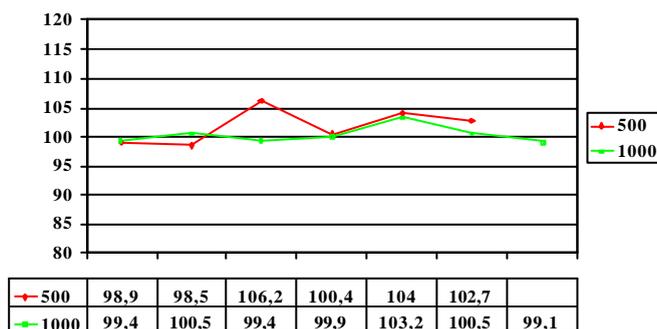
Se analizaron 4 especialidades medicinales conteniendo el principio activo diazepam en la concentración de 5 mg, y 3 en la concentración de 10 mg. En todas ellas, el rango en el que se halló el principio activo estaba dentro de lo considerado satisfactorio con respecto a la especificación establecida (90 % a 110%).

ATENOLOL

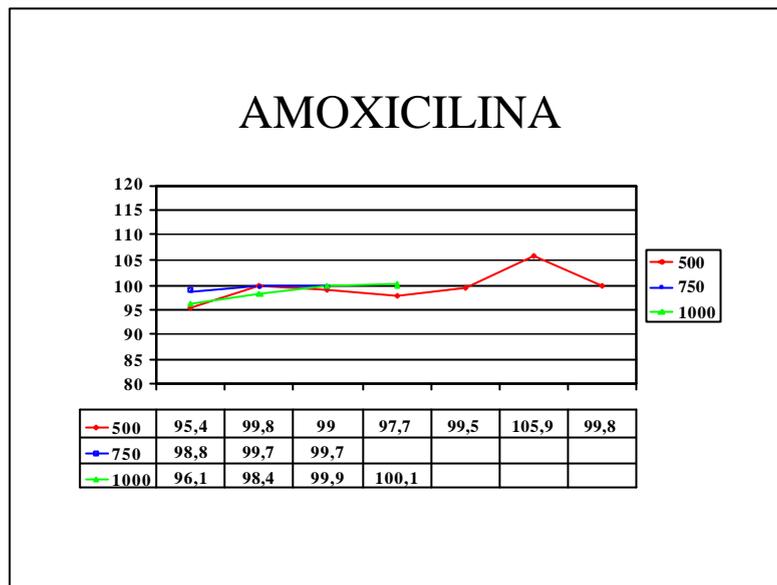


Se analizaron 9 especialidades medicinales conteniendo el principio activo atenolol en la concentración de 50 mg, y 10 en la concentración de 100 mg. Todas ellas mostraron que el rango en el que se halló el principio activo estaba dentro de lo considerado satisfactorio con respecto a la especificación establecida (90 % a 110%).

CEFALEXINA



Se analizaron 6 especialidades medicinales conteniendo el principio activo cefalexina en la concentración de 500 mg, y 7 en la concentración de 1000 mg. Todas ellas mostraron que el rango en el que se halló el principio activo estaba dentro de lo considerado satisfactorio con respecto a la especificación establecida (90 % a 120%).



Se analizaron 7 especialidades medicinales conteniendo el principio activo amoxicilina en la concentración de 500 mg, 3 en la concentración de 750 mg, y 4 en la concentración de 1000 mg. Todas ellas mostraron que el rango en el que se halló el principio activo estaba dentro de lo considerado satisfactorio con respecto a la especificación establecida (90 % a 120%).

SUSCRIPCIÓN PARA RECIBIR EL BOLETIN PARA PROFESIONALES DE LA ANMAT

Nombre y Apellido.....

Domicilio.....

Piso.....Localidad.....

Cod. Postal.....Provincia.....

Teléfono.....Fax.....

Profesión.....email.....

Observaciones.....

Firma.....