

Vol. XI (nº 3) -NOVIEMBRE DE 2003-

INDICE

***ANMAT y la Bioequivalencia 2003**

***Resolución secretarial N° 19/2003**

***Resolución ministerial N° 60/2003**

***Ficha Nacional de Farmacovigilancia**

MINISTRO DE SALUD
Dr. GINÉS GONZÁLEZ GARCÍA

SECRETARÍA DE POLÍTICAS,
REGULACIÓN y RELACIONES
SANITARIAS
Dra. Graciela Zulema Rosso

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

**Dirección de Planificación y
Relaciones Institucionales**
Dra. Hela G. Beltramini

**Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social**
Lic. María Isabel Zuleta

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

ANMAT

AV.DE MAYO 869, CAP. FED.



0800-333-1234



4342-4578



E-MAIL

responde@anmat.gov.ar

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

ANMAT Y LA BIOEQUIVALENCIA 2003

*Dra. Inés Bignone **

*Dr. Ricardo Bolaños ***

1.- GENERALIDADES SOBRE FARMACOCINÉTICA CLÍNICA, BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA.

El advenimiento de principios activos cada vez más eficaces y efectivos, así como las características farmacocinéticas de algunos de ellos, y la particularidad de la existencia de medicamentos similares, implica que deban tomarse recaudos en aras de la protección de la salud pública.

La farmacocinética es el estudio de los procesos a los que es sometido un principio activo desde el momento en que ingresa al organismo, los cuales pueden ser cuantificados mediante dos variables fundamentales, una independiente -el tiempo- y la otra dependiente -la concentración en un sitio determinado (compartimento)-. En síntesis, la farmacocinética es el estudio cuantitativo de las relaciones diferenciales entre tiempo y concentración. Los grandes capítulos explorados por la farmacocinética se conocen como "Sistema LADME", iniciales de Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo (Biotransformación) y Excreción, que significan lo siguiente:

* La Liberación comprende a todos los fenómenos que intervienen en la entrega del principio activo desde la forma farmacéutica.

* La Absorción es la penetración de las moléculas del principio activo en la circulación.

* El Metabolismo o Biotransformación son todos los procesos químicos a los que es sometido el principio activo en los órganos pertinentes. Puede dar como resultado moléculas menos activas (biodegradación), igualmente activas o más activas (bioactivación) que el compuesto originalmente administrado.

* La Distribución es el proceso por el cual el principio activo pasa en mayor o menor medida del compartimento vascular al compartimento extravascular.

* Finalmente, la Excreción es la salida del principio activo o su/s metabolito/s fuera del organismo.

La farmacocinética clínica (Arias, TD: Glosario de medicamentos. Desarrollo, evaluación y uso. OPS/OMS, Washington, 1999) es la "aplicación de los principios farmacocinéticos al manejo seguro y efectivo de los medicamentos, particularmente en lo relacionado a su selección y al diseño de los regímenes de dosificación".

Lo anteriormente expresado puede sintetizarse estableciendo que todo medicamento atraviesa por tres fases claramente diferenciadas (Iannantuono, RF; Tessler, J: Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Rev. Arg.

de Farm. Clínica 1994;1,5: 226-243):

1.- Fase farmacéutica: conformada por el pasaje del principio activo desde la forma farmacéutica al medio donde será absorbido.

2.- Fase farmacocinética: comprende al "Sistema ADME", el cual determina la concentración del principio activo en el sitio de acción o biofase.

3.- Fase farmacodinámica: representada por los fenómenos moleculares de relación droga-célula, droga-receptor, acoplamiento receptor-efecto, cooperación entre receptores, etc.

La biodisponibilidad es la velocidad y cantidad con que un principio activo alcanza la circulación sistémica (OMS/OPS, 1999; Iannantuono y Tessler, 1994).

Este fenómeno de la Biodisponibilidad es estudiado con diversos indicadores, pero hay tres de ellos que pueden considerarse "datos resumen de biodisponibilidad", ellos son (Iannantuono y Tessler, 1994):

1.- Área Bajo la Curva (AUC o ABC): es el área bajo la curva concentración-tiempo, y representa una función de la cantidad total de droga biodisponible.

2.- Concentración Plasmática Máxima (C_{máx}): cuantifica la velocidad de absorción del principio activo.

3.- Tiempo necesario para alcanzar C_{máx} (T_{máx}): es también función de la velocidad, pero además brinda información sobre cantidad absorbida.

La Bioequivalencia (OMS/OPS, 1999) es la "relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos.

Para establecer la bioequivalencia, existen criterios bien definidos. La OPS/OMS (1999) establece que es la "serie de normas y procedimientos estadísticos cuyo empleo permite decidir si dos productos medicamentosos muestran similar biodisponibilidad, siendo uno de ellos el producto medicamento de

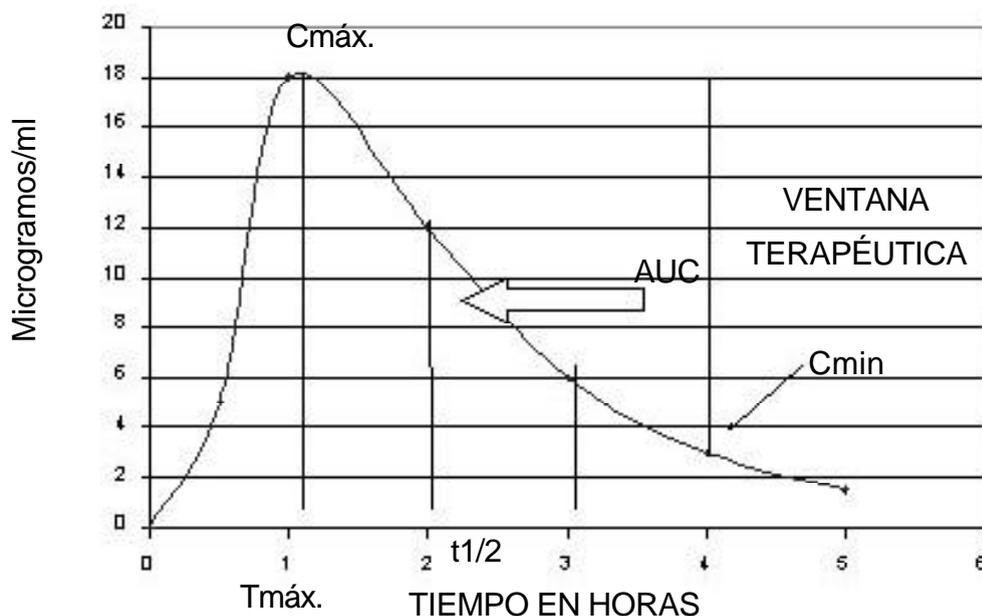
referencia. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense, el producto de prueba, como regla general, no debe diferir del producto de referencia en más de un 20% en relación a los parámetros de biodisponibilidad, por ejemplo, área bajo la curva, concentración máxima, tiempo para alcanzar la concentración máxima, etc.”.

Este valor del 20% se tomó sobre la base de que una diferencia de hasta un 20% en la concentración

sanguínea no parece clínicamente significativa (Abad Santos, F; Martínez Sancho, E; Gálvez Múgica, M A: Estudios de bioequivalencia: análisis y aspectos metodológicos. Cap. 4 en El ensayo clínico en España. García, A; Gandía, L. Serie científica. Farmaindustria. Madrid, 2001).

En la siguiente figura, se resumen los principales indicadores farmacocinéticos.

CURVA FARMACOCINÉTICA. (Relación Concentración/Tiempo)



2.- EVOLUCIÓN DE LA NORMATIVA DE BIOEQUIVALENCIA EN ARGENTINA.

Toda agencia reguladora 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 su eventual aprobación o

rechazo.

b) Modelo Fiscalizador: realiza una lectura objetiva de la información calificada, pero la mayoría de los esfuerzos están destinados a la verificación en 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 una mayor interacción y protección de la población.

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 la OMS en 1975 (Disposiciones N° 1231/94 y 1930/95) y 1992 (Disposición N° 853/99). La aplicación de dichas normas implica un mayor nivel de exigencia 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 N° 4854 (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, aquella norma se perfeccionó con el dictado de la Disposición N° 5330/97, única norma en la materia de origen nacional que se encuentra vigente, y con plena aplicación. Esta disposición 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) entre el 13 y el 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 (principios activos) 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: es la probabilidad de aparición de 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 la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva).
- b) Riesgo sanitario intermedio: es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona, y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
- c) Riesgo sanitario bajo: es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad, y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

A cada tipo de riesgo se le asignó un puntaje de acuerdo a su gravedad (alto: 3 puntos; intermedio: 2 puntos; bajo: 1 punto).

Teniendo en cuenta la dos variables (riesgo y exigencia en países de alta vigilancia sanitaria), se estableció un indicador ponderado, asociando ambas variables (Riesgo x 3 + Exigencia en países de alta vigilancia sanitaria x 1). 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).

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 forma, 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 N° 29552 del 22/12/2000).

Asimismo, el 5 de marzo de 2001, se dictó la

Resolución N° 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 y los que en el futuro vayan incorporándose (Boletín Oficial N° 29605 del 9 de marzo de 2001).

Además, el 22 de junio de 2001 la ANMAT dictó la Disposición N° 3311/01. En ella se establecieron las condiciones en las cuales 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 N° 2807/02, en la cual se estableció:

- a) La incorporación del principio activo isotretinoína al cronograma de exigencia de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia.
- b) La selección de especialidades medicinales a ser utilizadas como producto de comparación en estudios de bioequivalencia para los principios activos: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, ciclosporina, teofilina, verapamilo, digoxina e isotretinoína.

En la misma fecha (18/06/02), también se sancionó la Disposición N° 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 exceptuaron 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 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, cuyos principios activos no necesiten ser absorbidos para ejercer su acción terapéutica.

Más adelante, exactamente el 8 de agosto de 2002, se dictó la Disposición ANMAT N° 3598/02, por la cual se estableció que los investigadores principales de los centros de biodisponibilidad/bioequivalencia deben presentar una declaración jurada. En dicho acto administrativo también constan los aspectos que deben contemplar dichos centros.

El 16 de septiembre de 2002, en tanto, se sancionó la Disposición ANMAT N° 4290/02, por la cual se fijaron los productos de referencia para los principios activos fenitoína, warfarina, etosuximida, quinidina, levodopa-carbidopa y levodopa-benserazida.

Posteriormente, la Disposición ANMAT 5318/02, del 7 de noviembre de 2002 estableció el producto de referencia para el principio activo fenitoína, en su forma de liberación simple.

Más adelante, el 13 de diciembre de 2002, la Disposición ANMAT N° 7062/02 estableció los productos de referencia para el principio activo teofilina.

En tanto, el día 7 de febrero de 2003 se derogó, por Resolución Ministerial N° 60/03, la Resolución Ministerial N° 189/00.

Por último, con fecha 14 de marzo de 2003, la Resolución Secretarial N° 19/03 suspendió la vigencia de la Resolución Secretarial 40/01.

AÑO	TEMÁTICA	ACTO ADMINISTRATIVO
1992	Creación de ANMAT	Decreto PEN 1490
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 antiretrovirales	Resolución Secretarial N° 40
2001	Establecimiento de condiciones para realizar estudios de bioequivalencia de antiretrovirales y cronograma de presentación de resultados	Disposición ANMAT N° 3311
2002	Incorporación de la droga Isotretinoína al cronograma de bioequivalencia	Disposición ANMAT N° 2807
2002	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	Declaración jurada del investigador (Centros)	Disposición ANMAT N° 3598
2002	Establecimiento de productos de referencia para: Fenitoína, Warfarina, Etosuximida, Quinidina, Levodopa/Carbidopa y Levodopa/Benserazida	Disposición ANMAT N° 4290
2002	Establecimiento de producto de referencia para Fenitoína de liberación simple.	Disposición ANMAT N° 5318
2002	Establecimiento de productos de referencia para Teofilina	Disposición ANMAT N° 7062
2003	Derogación de la Resolución Ministerial N° 189/00.	Resolución Ministerial N° 60
2003	Suspensión de la resolución Secretarial N° 40/01.	Resolución Secretarial N° 19

3.- ¿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". 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 descrito 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 «Grupo de Consulta de Expertos sobre Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos» («Consultation of Experts on Bioequivalence of Pharmaceutical Products», Caracas, Venezuela, enero 13-15/1999. Reporte final. Documento OPS-OMS, junio de 1999). 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.

4.- ACLARANDO TÉRMINOS

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

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 es comercializado una vez que ha vencido la patente del medicamento innovador, y que ha demostrado ser bioequivalente con el mismo. Muchas veces se confunde la expresión «medicamento 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:

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 como tamaño y forma, período de vida útil o envase primario.

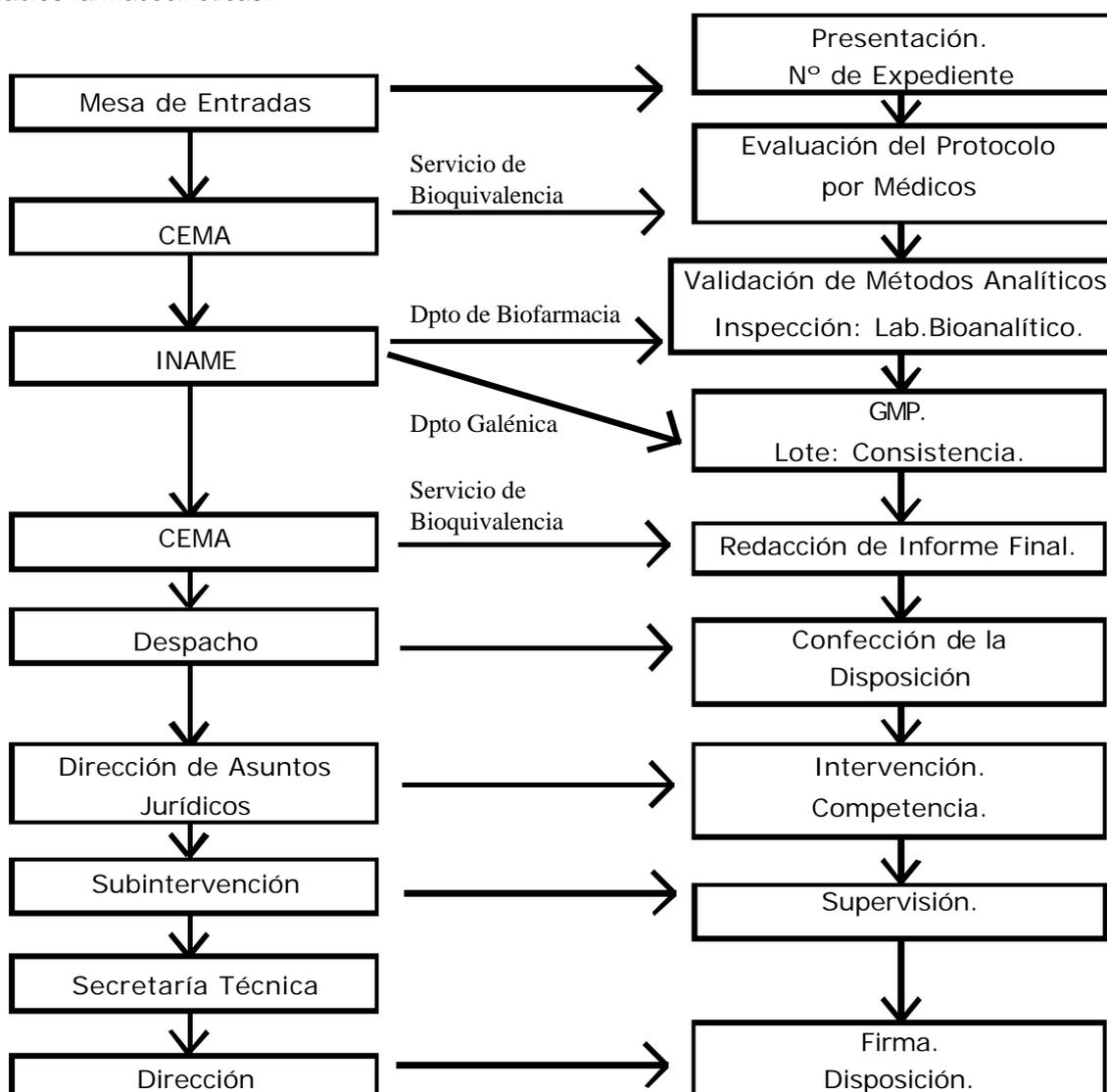
5.- REQUISITOS PARA SOLICITAR AUTORIZACIÓN DE UN ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA.

- 1) Cumplimentación del formulario 1.01. (ECLIN) de la Disposición ANMAT N° 5330/97, o la que en su caso la reemplace o complemente.
- 2) Presentación del protocolo de investigación en sus aspectos generales (éticos y científicos), de acuerdo al Punto 3 del Capítulo VIII de la Disposición ANMAT N° 5330/97, o la que en su caso la reemplace o complemente. Éstos son:
 - a) Curriculum vitae del investigador principal y de los subinvestigadores.
 - b) Carta compromiso de los investigadores a participar en el estudio.
 - c) Aprobación del comité de ética independiente o institucional.
 - d) Aprobación del comité de docencia e investigación de la institución donde se realizará el estudio.
 - e) Declaración de Helsinki, última versión.
- 3) El Protocolo de investigación, en sus aspectos específicos de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, deberá responder a lo establecido en el punto IV de la

Disposición ANMAT N° 3185/99, o la que en su caso la reemplace o complemente, considerando:

- Generalidades.
- Información sobre los productos utilizados en el estudio, incluyendo datos biofarmacéuticos.
- Sujetos.
- Productos de referencia y en estudio.
- Métodos analíticos.
- Diseño experimental.
- Variables farmacocinéticas.

- Análisis estadístico.
 - Criterios de equivalencia.
 - Consistencia de lotes.
- 4) Presentación del certificado del producto a ser estudiado y n° de certificado del producto de referencia (si lo hubiere).
 - 5) Presentación del prospecto (si lo hubiere) del producto test y del producto de referencia.
 - 6) Presentación de la declaración jurada del investigador principal, de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 3598/02, o la que en su caso la reemplace o complemente.



* Médica Farmacóloga - Asesora Coordinación de Medicamentos y Afines

** Médico Farmacólogo - Departamento de Estudios y Proyectos

Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias

SALUD PUBLICA

Resolución Secretarial N° 19/2003

Bs. As., 14/3/2003

VISTO la Resolución de la ex-Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 40 de fecha 5 de marzo de 2001 y la Resolución del Ministerio de Salud N° 60 de fecha 7 de febrero de 2003, y

CONSIDERANDO:

Que la Resolución de la ex-Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 189/00, estableció la obligatoriedad de realizar estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia, para todas las especialidades medicinales que contengan principios activos con alto riesgo sanitario.

Que por la Resolución Secretarial N° 40/01, fundada en la Resolución Secretarial N° 189/00, se estableció la obligatoriedad de realizar estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia para todas las especialidades medicinales que contengan como principios activos, por lo menos uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana, y los que en el futuro se vayan incorporando.

Que la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana ha alcanzado carácter epidémico a nivel mundial, y hoy en día existen en el mercado drogas antirretrovirales con una adecuada respuesta terapéutica.

Que el Ministerio de Salud ha advertido la necesidad de actualizar y mejorar la normativa existente en la materia, y con tal motivo dictó la Resolución Ministerial N° 60/03, por la que se derogó la Resolución Secretarial N° 189/00.

Que, asimismo, por la mencionada Resolución Ministerial N° 60/03 se consagró que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica debe establecer los productos comparadores de referencia que deben realizar los estudios de bioequivalencia para cada principio activo como monodroga o como asociación / combinación a dosis

fijas.

Que la medida que se propicia encuentra su fundamento en la necesidad, internacionalmente aceptada, de contar con un producto comparador o de referencia para la realización de los estudios de bioequivalencia.

Que diversas entidades representativas de la industria farmacéutica, han planteado su preocupación frente a las dificultades, que manifiestan haber encontrado, para dar cumplimiento a las exigencias establecidas por la Resolución de la ex-Secretaría de Políticas y Regulación Sanitaria N° 40/01 con relación a los estudios «in vivo», tales como la capacidad de su personal técnico y profesional, el relevamiento de centros que contarán con la capacidad técnica y logística para efectuar este tipo de estudios, el reclutamiento de individuos dispuestos a participar, los contratos de seguros que las empresas deben celebrar y aseguradoras dispuestas a suscribirlos, lo cual les demandó tiempo y esfuerzo.

Que, por otra parte, los plazos previstos para los estudios requeridos por el artículo 2° de la Resolución Secretarial N° 40/01 deberían readecuarse a fin de contemplar las actividades preliminares y los procedimientos tendientes a la realización de los estudios de «in vivo», de modo de garantizar tres aspectos fundamentales: asegurar el cumplimiento, por parte de la industria farmacéutica, de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control, la existencia de una normativa acorde con las reglamentaciones internacionales en sus ángulos éticos, legales y científicos que regulen la realización de estudios de investigación en seres humanos, y contar con centros altamente especializados con tecnología adecuada, que aseguren la veracidad de los resultados y de complejidad tal, que contemple la protección de los sujetos involucrados en el estudio, tanto en su integridad física como moral.

Que las circunstancias precedentemente descriptas hacen necesario adecuar a la realidad observada los plazos originariamente concedidos, debiendo establecer la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA un nuevo cronograma que resulte apto para dar respuesta a la situación imperante.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención que le compete.

Por ello,

EL SECRETARIO DE POLÍTICAS, REGULACIÓN Y RELACIONES SANITARIAS

RESUELVE:

ARTICULO 1° — Suspéndase el plazo establecido en el artículo 2° de la Resolución Secretarial N° 40/01 y sus normas aclaratorias, reglamentarias o interpretativas, hasta tanto la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT) modifique la normativa vigente para adecuarla a la Resolución Ministerial N° 60/03.

Establécese que tal propuesta debe considerar los criterios fundamentales relativos a: asegurar el cumplimiento, por parte de la industria farmacéutica, de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control, la existencia de una normativa acorde con las reglamentaciones internacionales en sus ángulos éticos, legales y científicos que regulen la realización de estudios de investigación en seres humanos, y contar con centros altamente especializados con tecnología adecuada, que aseguren la veracidad de los resultados y de complejidad tal que contemple la protección de los sujetos involucrados en el estudio, tanto en su integridad física como moral.

ARTICULO 2° — La ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT) deberá, en el plazo improrrogable de quince (15) días hábiles, presentar un plan con cronograma que contemple las actividades preeliminares y procedimientos tendientes a la realización de los estudios que se ajusten a los criterios previstos en el artículo 1° de la presente Resolución.

ARTICULO 3° — *(Artículo derogado por art. 5° de la Resolución N° 46/2003 de la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias B.O. 23/5/2003.)*

ARTICULO 4° — Regístrese, comuníquese, dése intervención a la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), a efectos de dar cumplimiento a lo establecido en la presente y archívese. — Dr. CARLOS EDUARDO FILGUEIRA LIMA, Secretario de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias.

Ministerio de Salud

MEDICAMENTOS Y ESPECIALIDADES MEDICINALES

Resolución Ministerial 60/2003

Establécese que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica determinará los productos comparadores/ de referencia con que se llevarán a cabo los estudios de bioequivalencia para cada principio activo como monodroga o como asociación/ combinación a dosis fijas.

Bs. As., 7/2/2003

VISTO el Expediente N° 1-47-9053/02-4 del registro de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), las Leyes Nros. 16.463 y 24.766, los Decretos Nros. 9763/64, 150/92, sus modificatorios y normas complementarias, la Resolución de la ex-SECRETARÍA DE POLÍTICAS Y REGULACIÓN SANITARIA N° 189 del 27 de noviembre del 2000, las Disposiciones ANMAT N° 5330/97, 3185/99, 3311/01, 2807/02, 2814/02, 3598/02, y

CONSIDERANDO:

Que el advenimiento de principios activos cada vez más eficaces y efectivos, así como la peculiar particularidad de la existencia de medicamentos similares, hace que las características farmacocinéticas de ciertos principios activos obliguen a tomar recaudos en aras de la protección de la salud pública.

Que en ese entendimiento la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT) dictó el 25 de junio de 1999 la Disposición N° 3185, mediante la cual en su artículo 1° aprueba 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».

Que en dicho acto se establece una categorización de principios activos de acuerdo con su riesgo sanitario, con el objetivo de que los productores de medicamentos, poseyendo tales principios activos, presenten los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia pertinentes.

Que frente al vencimiento operado para los principios activos de carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína y carbonato de litio, se dictó con fecha 27 de noviembre de 2000 la Resolución de la ex-SECRETARÍA DE

POLÍTICAS Y REGULACIÓN SANITARIA N° 189, con el objetivo de facilitar la aplicación de la Disposición ANMAT N° 3185/99.

Que para la adecuada realización de estudios de Bioequivalencia resulta necesario contar con un producto comparador o de referencia, puesto que tales estudios se basan en la comparación de las biodisponibilidades del producto en estudio y del producto de referencia en la misma población, determinándose límites precisos para aceptar la equivalencia.

Que al momento de dictarse dicha Resolución, no fue posible establecer los productos de referencia.

Que el hecho de tomar como referencia datos de bibliografía validada, genera dificultades para establecer equivalencia, ya que no contemplan la fórmula cualitativa ni procesos de elaboración, lo que genera sesgos en la comparación con un referente no farmacotécnicamente definido.

Que la metodología establecida en el punto 3 del Anexo I de la mencionada Resolución, de acuerdo a los conceptos actuales, internacionalmente aceptados, resulta inadecuada para aquellos principios activos que presentan una farmacocinética no lineal.

Que, en la actualidad, los principios científicamente aceptados que rigen los estudios de Bioequivalencia, incluyen la utilización de un producto de referencia y un producto en estudio farmacotécnicamente definidos.

Que tomando en cuenta las consideraciones técnicas expuestas y los avances realizados por la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT) en la temática de Biodisponibilidad/Bioequivalencia (Disposiciones ANMAT Nros. 3311/01, 2807/02, 2814/02 y 3598/02), surge que la Resolución de la ex-SECRETARÍA DE POLÍTICAS Y REGULACIÓN SANITARIA N° 189/00 presenta puntos confusos y controversiales que pueden dificultar el adecuado avance del Programa de Biodisponibilidad/Bioequivalencia impulsado por la mencionada Administración, por lo que se hace necesaria su derogación.

Que la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en uso de las facultades conferidas por el Decreto N° 357/02, Anexo II, apartado XXI.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD

RESUELVE:

Artículo 1° — Derógase la Resolución de la ex-SECRETARÍA DE POLÍTICAS Y REGULACIÓN SANITARIA N° 189/00.

Art. 2° — Los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia cuya realización sea exigida por la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), deberán cumplimentar los criterios y metodologías establecidas en las Disposiciones ANMAT N° 5330/97, 3185/99 y 3598/02.

Art. 3° — La ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT), establecerá los productos comparadores/de referencia con que deberán realizarse los estudios de bioequivalencia para cada principio activo como monodroga o como asociación/ combinación a dosis fijas.

Art. 4° — El incumplimiento de lo establecido en el artículo 2° de la presente resolución hará pasible a los infractores de las sanciones establecidas en la Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 341/92.

Art. 5° — Regístrese, comuníquese a quienes corresponda; a CAEMe, CAPEMVeI, CAPGEN, CILFA, COOPERALA, COMRA, COFA y CORA. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Oportunamente, archívese.— Ginés M. González García.



SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Pág. de

País: Argentina	Provincia, Estado o Distrito:	Exámenes complementarios relevantes (con fecha): Diagnóstico presuntivo y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas,					
Tipo de evento adverso: <input type="checkbox"/> Evento adverso farmacológico <input type="checkbox"/>		Medicación concomitante (incluyendo terapias alternati-					
Datos del paciente: Apellido: Nombre: Peso: <input type="text"/> Edad: <input type="text"/> Sexo: <input type="text"/>		Resultado (marque las necesarias) <input type="checkbox"/> Requirió tratamiento <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Recuperado <i>ad integrum</i> <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó su <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <div style="text-align: right; margin-top: -10px;">día / mes / año</div>					
Descripción del evento adverso (incluyendo su duración)							
Medicamento (escriba en primer lugar el producto sospechoso)							
Nombre	Nombre	Dosis, frecuencia	Comienzo	Final	Indicaciones	Fecha	N° de lote
¿La suspensión o reducción de dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento ad- Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				Datos del comunicador del evento adverso (optativo):			
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mis- Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				Nombre y apellido:			
Fecha comienzo del evento: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> día / mes / año		Fecha de este reporte: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> día / mes / año		Lugar de trabajo:.....			
				Dirección:.....			
				Profesión:.....			
				Tel/fax: E-mail:.....			
PARA USO DEL DPTO. DE FARMACOVIGILANCIA							
Imputabilidad:				Notificación N°:			
Intensidad:				Código ATC:			
				Código R. Adv.:			

**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.....