

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

## ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 3185/99

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

Bs. As., 25/6/99

VISTO la Ley 24.766, el Decreto 150/92 modificado por los Decretos 1890/92 y 177/93, la Resolución Conjunta 988/92 (M.E. y O. y S P) 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-97, encontrándose allí descritos 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 ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA  
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

Art. 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

Art. 4º — Regístrese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Cumplido, archívese PERMANENTE — Pablo M. Bazerque.

## CONTENIDO

### CRONOGRAMA PARA EXIGENCIA DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO

#### I) GUIA PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO

##### I-OBJETIVO

##### II-DEFINICIONES

Biodisponibilidad

##### III-DEMOSTRACION DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO

##### IV-REQUERIMIENTOS PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA EN SERES HUMANOS

##### II) OBJETIVOS DEL PROYECTO

##### I-OBJETIVO GENERAL

##### II-OBJETIVOS INTERMEDIOS

##### III) CRITERIOS PRELIMINARES PARA IMPLEMENTAR UN CRONOGRAMA PARA MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO QUE REQUIERAN ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA

##### I-CATEGORIAS DE RIESGO SANITARIO

##### II-DROGAS ORDENADAS POR FORMA FARMACEUTICA Y POR RIESGO:

##### III- DROGAS ORDENADAS POR EXIGENCIA, RIESGO Y VENTANA TERAPEUTICA.

## ANEXO I

### CRONOGRAMA PARA EXIGENCIA DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS CON ALTO RIESGO SANITARIO.

### CRONOGRAMA PARA EXIGENCIA DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO.

#### I.- GUIA PARA LA REALIZACION DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA ENTRE MEDICAMENTOS CON RIESGO SANITARIO SIGNIFICATIVO.

##### I.- OBJETIVO

El objetivo de esta guía es establecer recomendaciones técnicas sobre la realización de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo en concordancia con las pautas internacionalmente vigentes.

## II.- DEFINICIONES

A los efectos del presente documento se adoptan las siguientes definiciones.

### BIODISPONIBILIDAD

Es la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración/tiempo o la excreción urinaria (OMS 1996)

### BIOEQUIVALENCIA

Dos especialidades medicinales son bicequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos. (OMS 1996)

### 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 TERAPEUTICA, OMS)

### EQUIVALENTE FARMACEUTICO

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 ya que diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos (OMS)

### EQUIVALENCIA TERAPEUTICA

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)

### ALTERNATIVA FARMACEUTICA

Productos que dentro del concepto de producto similar:

a) Contiene 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).

### 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

### PRODUCTO SIMILAR

A los fines de la presente norma se entiende como tal al producto que contiene la(s) misma(s) sustancia(s) terapéuticamente activas como base de su formulación, así como formas farmacéuticas, vías de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, reacciones adversas, pruebas de disolución y otros datos correlativos semejantes al producto registrado en el país o países de los Anexos correspondientes, pudiendo diferir en características tales como tamaño y forma, excipientes, período de vida útil, envase primario.

## III.- DEMOSTRACION DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA 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, suero 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.

## 1.2. Estudios farmacodinámicos "agudos"

1.2.1. Determinación de un efecto farmacológico agudo producido por el producto problema y de referencia o sus metabolitos en función del tiempo si dicho efecto puede ser determinado con suficiente seguridad, sensibilidad y reproducibilidad. Esta metodología puede ser aplicable cuando no existan métodos disponibles para la determinación de los productos problema y de referencia en los fluidos biológicos o excretorios.

## 1.3 Ensayos clínicos comparativos

## 1.4. Ensayos de disolución "in vitro".

1.4.1. Prueba/s de disolución u otras, correlacionadas o no con estudios de biodisponibilidad, pero que se hallan descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente o en la bibliografía científica con evidencias suficientes de validación.

1.4.2. Prueba/s realizadas mediante métodos (que produzcan resultados correlacionados con estudios en seres humanos, para medicamentos con riesgo sanitario significativo), con evidencias suficientes de validación.

1.4.3 - Indicadores básicos Tiempo de disolución de una determinada cantidad de principio activo, cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado, en medio o medios que se hallen correlacionados con el empleo terapéutico del producto terminado.

## 2.- APLICACION 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 excipientes.

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 REALIZACION 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:

- Ambito 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.- INFORMACION 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 VI Introducción).

2.2. La composición cuali-cuantitativa del producto problema. El contenido de droga activa de un producto que difiriera, esta diferencia debe ser tomada 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 el 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 deberán 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 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

### **3.2 Ensayo farmacodinámico.**

Seguirán los mismos lineamientos que para los ensayos de bioequivalencia anteriormente descritos y podrán participar tanto voluntarios sanos como pacientes.

### **3.3 Ensayo clínico comparativo:**

Seguirán los lineamientos establecidos en la Disposición 5330/97, o la que en su caso la reemplaze, siendo habitualmente el número de pacientes participantes mucho mayor a los requeridos para los estudios de bioequivalencia

El número de sujetos participantes deberá justificarse.

## **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.- METODOS ANALITICOS.**

### **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.e. 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

### **5.2 - Ensayo farmacodinámico.**

La metodología utilizada para determinar el efecto farmacológico o terapéutico relevante deberá cumplimentar los requerimientos de especificidad, sensibilidad, precisión y seguridad. Dichos métodos incluyen: registros de los eventos mediante instrumental adecuado o escalas analógicas visuales o categorización cualitativa de los datos.

---