Enlace a Legislación Relacionada

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD

NORMA TÉCNICA N° NTON 19 014- 20, aprobada el 28 de septiembre de 2021

Publicada en La Gaceta, Diario Oficial N°. 215 del 22 de noviembre de 2021

CERTIFICACIÓN

La infrascrita Secretaria Ejecutiva de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad, CERTIFICA que en el Libro de Actas que lleva dicha Comisión, en los folios que van de la ciento ochenta y cuatro a la ciento noventa y uno se encuentra el **Acta No. 001-2021 "Primera Sesión Ordinaria de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC)",** la que en sus partes conducentes, expone: *a las nueve del día martes veinticuatro de agosto del dos mil veintiuno, reunidos de manera virtual mediante la plataforma Microsoft Teams, de conformidad a convocatoria realizada de manera previa, están presentes los miembros titulares y delegados de la Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad (CNNC):* ***Jesús Bermúdez Carvajal,*** *Vice Ministro del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC), en representación del Ministro del MIFIC y Presidente de la CNNC;* ***René Castellón,*** *en representación del Ministerio del Ambiente y los Recursos Naturales (MARENA);* ***Ramón Noguera, Ramón Torrentes, Lydia Torrez, Roger Vílchez, Carlos Mairena y Vanessa Quijano,*** *en representación del Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (JPSA);* ***David Fariñas y Ronald Corea,*** *en representación del Ministerio de Energía y Minas (MEM);* ***Rodolfo Lacayo, Carlos Aguirre López, y Mónica Guanopatín,*** *en representación de la Autoridad Nacional del Agua (ANA);* ***José León Argüello,*** *en representación del Ministerio del Trabajo (MITRAB);* ***Cesar Ausberto Duarte,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Energía (INE);* ***Celia Margarita Reyes Ochoa y Karen González,*** *en representación del Instituto Nicaragüense de Telecomunicaciones y Correos (TELCOR);* ***Omar Aguilar Maradiaga y José Virgilio González Mairena,*** *en representación del Ministerio Agropecuario (MAG);* ***Oscar Escobar*** *en representación del Ministerio de Transporte e Infraestructura del Ministerio de Transporte e Infraestructura (MTI);* ***Armando Flores,*** *en representación de la Secretaria de Cambio Climático de la Presidencia (SCCP);* ***María Auxiliadora Diaz, Yelba López y Wilfredo Marín****, en representación del Comisión Nacional de Registro y Control de Sustancias Tóxicas (CNRCST). Así mismo, participan en esta sesión,* ***Noemí Solano Lacayo,*** *en su carácter de Secretaria Ejecutiva de la CNNC,* ***Denis Saavedra Vallejos, Anielka***

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

***Morales e Ingrid Matuz Vado**, del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC), - Habiendo sido constatado el quórum se procedió a dar inicio y se declara abierta la sesión 01-2021. El Compañero Viceministro Jesús Bermúdez Carvajal, da la bienvenida y procede a la lectura de la **AGENDA DE LA REUNIÓN. (. . .) 11. Presentación y Aprobación de Normas Técnicas Nicaragüenses NTN (voluntarias), Normas Técnicas Obligatorias Nicaragüenses (NTON'S y RTCA 'S).** Se presentan para aprobación de la CNNC un total de treinta y nueve (39) normas técnicas nicaragüenses, de las cuales todas se aprobaron. Veintiocho normas (28) **voluntarias** y once normas (11) **obligatorias, las que fueron aprobadas por unanimidad. 2. NTON 19 014 - 20 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Bioequivalencia e Intercambiabilidad; (...).** No habiendo otros asuntos que tratar se levanta la sesión y después de leída la presente acta, se aprueba, ratifica y firman el día veinticuatro de agosto del dos mil veintiuno, (f) **Jesús Bermúdez Carvajal** (Ilegible) Vice Ministro del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (MIFIC), en representación del Ministro del MIFIC, Presidente de la CNNC- (f) **Noemí Solano Lacayo** (Legible), Secretaria Ejecutiva CNNC". A solicitud del **Ministerio de Salud (MINSA),** en dos hojas de papel común tamaño carta, se extiende esta* CERTIFICACIÓN, la cual es conforme con el documento original con el que fue cotejada, para su debida publicación en La Gaceta, Diario Oficial de la República, y la firmo, sello y rubrico en la ciudad de Managua a los veintiocho días del mes de septiembre del año dos mil veintiuno. ***(F) NOEMÍ SOLANO LACAYO,** Secretaría Ejecutiva Comisión Nacional de Normalización Técnica y Calidad.*

INFORME

El Comité Técnico a cargo de la revisión de la Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense denominada: **NTON 19 014- 20 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Bioequivalencia e intercambiabilidad** estuvo integrado por representantes de las siguientes instituciones y organizaciones:

Esta norma fue aprobada por el Comité Técnico de Normalización en la sesión de trabajo del día 30 de noviembre del año 2020.

1. OBJETO

Establecer las directrices que deben cumplir en materia de equivalencia terapéutica, los medicamentos multiorigen para realizar el trámite de registro sanitario.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

Estas directrices son complementarias a los requisitos establecidos en la NTON/RTCA de Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, en su versión vigente.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Es aplicable a todos los productos farmacéuticos multiorigen que requieran probar su equivalencia terapéutica según listado priorizado con base en los criterios de riesgo sanitario.

3. REFERENCIAS NORMATIVAS

Los siguientes documentos referenciados son indispensables para la aplicación de este documento:

3.1. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Requisitos de Registro Sanitario de Medicamentos para Uso Humano - Resolución 333-2013 (COMIECO - LXVI).

3.2. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica -REDPARF-, Organización Panamericana de la Salud - OPS.

3.3. Resolución No. 148-2005 (COMIECO XXXIII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Primera actualización Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso humano (NTON 19 002 - 10/ RTCA 11.01.04: 10).

3.4. Resolución No. 340-2014 (COMIECO LXVII) que aprueba el Reglamento Técnico Centroamericano. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. (NTON 19 001 - 05/RTCA 11.01.02:04).

3.5. Resolución No. 339-2014 (COMIECO-LXVII) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica de Medicamentos para Uso Humano.

3.6. Resolución No. 188-2006 (COMIECO XL) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos para Uso Humano.

3.7. Resolución No. 214-2007 (COMIECO XLVII) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.47:07 Verificación de la Calidad de Medicamentos para Uso Humano.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

3.8. Multisource (generic) pharmaceutical products:
guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report. World Health Organization: Geneva; 2006: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 992).

3.9. Norma para la Regulación de Ensayos Clínicos de Medicamentos en Seres Humanos en Nicaragua.

4. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Para los propósitos de este documento, aplican las siguientes definiciones y términos:

4.1. Alternativas farmacéuticas. Los productos son alternativa farmacéutica(s) si contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticas activa, pero difieren en forma de dosificación (por ejemplo, tabletas frente cápsulas) la concentración, o la especie química (por ejemplo, diferentes sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas ofrecen el mismo principio activo por la misma vía de administración, pero no son farmacéuticamente equivalente. Pueden ser o no bioequivalentes o terapéuticamente equivalente al producto de comparación.
[Fuente: Annex 7 WHO Technical Report Series, No. 992]

4.2. Autoridad reguladora nacional. Autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región. Para efectos de esta norma, corresponde a la Dirección de Farmacia adscrita a la Dirección General de Regulación Sanitaria dependencia del Ministerio de Salud (MINSA), en el ámbito de sus competencias. [Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59: MOD]

4.3. Autoridad reguladora nivel IV. Autoridad Nacional Reguladora competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/ OMS para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos. Autoridad de Referencia Regional.
[Fuente: Sistema de Evaluación de Autoridades Reguladoras Nacionales de Medicamentos, pagina web OPS]

4.4. Autoridad reguladora estricta. Son aquellas definidas en el proceso de precalificación de productos farmacéuticos de la OMS o bien las que cumplan con el más alto nivel de madurez y desempeño según las listas de Autoridades Reguladoras de la OMS. [Fuente: RTCA 11.03.59:18]

4.5. Biodisponibilidad. Es la velocidad y extensión a la que el IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo) o fracción activa se absorbe a partir de una forma de dosificación farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación sistémica. Con base en consideraciones farmacocinéticas y clínicas, en general se acepta que en el mismo sujeto una concentración plasmática vs tiempo esencialmente similar resultará en una concentración vs tiempo similar en el sitio(s) de acción.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

[Fuente: Annex 7 WHO Technical Report Series, No. 937]

4.6. Bioequivalencia (BE). Dos productos farmacéuticos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas (~~equivalentes farmacéuticos~~) y sus biodisponibilidades, en términos de tasa (Cmax y Tmax) y extensión de la absorción (área bajo la curva (AUC), después de la administración de la misma dosis molar en las mismas condiciones, son similares a un grado tal que se puede esperar que sus efectos sean esencialmente similares.
[Fuente: Annex 7 WHO Technical Report Series, No. 992]

4.7. Bioexención. El término bioexención hace referencia a la demostración de bioequivalencia (BE) basado en evidencia diferente a una prueba in vivo.
[Fuente: Annex 7 WHO Technical Report Series, No. 937]

4.8. Buenas prácticas clínicas (BPC). Estándar para el diseño, conducción realización, monitoreo, auditoría, registro análisis y reporte de estudios clínicos que proporcionan una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.
[Fuente: Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas]

4.9. Buenas prácticas de laboratorio (BPL). Conjunto de reglas o procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio que participa en el estudio de bioequivalencia sean reproducibles, íntegros y de calidad.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.10. Buenas prácticas de manufactura (BPM). Conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.
[Fuente: NTON 19 0 11- 19]

4.11. CONIS. Comisión Nacional de Investigación en Salud, es la instancia encargada de facilitar, fomentar y aprobar el desarrollo de investigaciones en salud principalmente con relación a las prioridades que establezca el Ministerio de Salud, de acuerdo con los objetivos perseguidos y la información disponible que se distinguen en los diferentes tipos de ensayos clínicos.

4.12. Equivalente farmacéutico. Medicamento que contiene cantidades idénticas de los mismos principios activos del producto al que es equivalente, en idéntica forma farmacéutica, cumple con estándares similares o comparables y es administrado por la misma vía, pero no necesariamente tiene los mismos excipientes ni el mismo proceso de fabricación.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

4.13. Equivalente terapéutico. Dos productos farmacéuticos se consideran terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y si después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia y como a la seguridad, son esencialmente los mismos cuando se administra por la misma ruta en las condiciones especificadas en el etiquetado.

Esto puede ser demostrado por estudios de equivalencia apropiados, tales como farmacocinética, farmacodinámica, clínica o en estudios in vitro.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.14. Evento adverso. Cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto de una investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con éste (véase la Guía de la Conferencia Internacional de Armonización para el Manejo de Datos de Seguridad Clínica: Definiciones y Estándares de un Reporte Inmediato).
[Fuente: BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS: Documento de las Américas]

4.15. Listado priorizado. Documento emitido por el Ministerio en el que, siguiendo criterios de riesgo sanitario, se clasifican los productos a los cuales se les aplicarán las disposiciones contenidas en el presente reglamento.

4.16. Medicamento Innovador de origen alterno o producto innovador de origen alterno. Es aquel producto innovador que no es fabricado en el primer país de origen.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.17. Medicamento Innovador o producto innovador. Producto farmacéutico que se autorizó primero para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.18. Medicamento multiorigen; producto multiorigen; multifuente. Producto que es equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

4.19. Medicamento. Sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.
[Fuente: NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11 MOD]

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

4.20. País de origen. Es el país donde se fabrica el producto. En el caso de fabricación por terceros o entre filiales puede ser también en el país donde se localiza el dueño o representante de la comercialización del producto.
[Fuente: NTON 19 011- 19]

4.21. Perfil de disolución. Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
[Fuente: NOM-l 77-SSAI-2013]

4.22. Producto farmacéutico intercambiable. Un producto farmacéutico intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia) y puede intercambiarse en la práctica clínica.
[Fuente: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 937]

4.23. Producto de referencia. Es un producto farmacéutico con el que se pretende que el producto multifuente sea intercambiable en la práctica clínica. El producto de referencia será normalmente el producto innovador para el que se ha establecido la eficacia, seguridad y calidad. Su determinación está normada en el presente NTON.
[Fuente: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 937]

4.24. Protocolo. Un documento que describe el(los) objeto(s), diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de un estudio. Generalmente el protocolo también proporciona los antecedentes y fundamentos para el estudio, pero éstos podrían ser proporcionados en otros documentos referenciados en el protocolo. En los lineamientos de BPC el término protocolo se refiere al protocolo y a las enmiendas al protocolo.
[Fuente: Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas]

4.25. Riesgo sanitario. Es la estimación de la probabilidad de que un producto farmacéutico represente un peligro para la salud desde el punto de vista de su biodisponibilidad, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticas, fisicoquímicos y asociados con su forma farmacéutica.
[Fuente: Decreto Ejecutivo Nº 32470. Costa Rica, 2005]

4.26. Sistema de clasificación biofarmacéutico (SCB). El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés) es un marco científico para la clasificación de un IFA con base en su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. El BCS tiene en cuenta los principales factores que determinan la tasa y grado de absorción del IFA (exposición) a partir de las formas de dosificaciones sólidas orales de liberación inmediata: los excipientes, la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.
[Fuente: Technical Report Series, No. 992, Annex 7(2015))

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

4.27. Sujeto. Un individuo que participa en un estudio clínico ya sea como receptor del (de los) producto(s) en investigación o como un control.
[Fuente: Buenas prácticas clínicas, documento de las Américas]

5. DISPOSICIONES GENERALES

La Dirección de Farmacia, es responsable de normar, controlar y otorgar el registro, renovación del registro sanitario de productos farmacéuticos que se comercializan en el territorio nacional.

El Departamento de Registro, es responsable de evaluar la documentación presentada para la obtención del certificado de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores, y equivalencia terapéutica de acuerdo a lo establecido en el numeral 7 de la presente norma.

El Departamento de Laboratorio de Control de Calidad, es responsable de realizar los ensayos de control analítico necesarios a los lotes en la etapa de post comercialización (primera importación), para la emisión de la carta de Liberación del producto correspondiente.

El Departamento de Supervisión e Inspección y el Departamento de Laboratorio de control de calidad, son los responsables de verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura o las practicas adecuadas de fabricación, así como del control y seguimiento de la calidad de los productos, que se fabriquen, importen, distribuyan y comercializan en el territorio nacional, de acuerdo a lo establecido en la Ley No. 292, Ley de Medicamento y Farmacia y su Reglamento, sus reformas y en los reglamentos técnicos centroamericanos complementarios, en su versión vigente.

El Representante legal del laboratorio fabricante, sea nacional o extranjero, basado en la definición de la NTON 19 08 11/ RTCA 11.03.59:11, asume la responsabilidad del producto con relación a todos los aspectos legales, técnicos y científicos documentados en la solicitud de registro, renovación del registro sanitario, modificaciones posteriores al registro del producto y equivalencia terapéutica.

Los productos que a la entrada en vigencia de la presente NTON se encuentren registrados y estén en el Listado Priorizado deberán presentar los correspondientes estudios de bioequivalencia "in vitro" y/o "in vivo", según aplique.

Los productos con registros vigentes que al ser evaluados no demuestren equivalencia terapéutica deberán dejar de distribuirse, para lo cual la ARN notificará a través de una Resolución al titular del registro; no obstante, lo anterior, podrán reformularse y presentar un nuevo estudio que permita establecer su equivalencia terapéutica con el producto de referencia.

Todo certificado o documento oficial requerido debe estar vigente al momento de su

presentación. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorga la Autoridad Reguladora del país donde se emite. En los casos en los que no se indique la vigencia, esta será de dos años para efecto de trámite de registro a partir de la fecha de emisión.

Todo documento oficial o legal debe presentarse en original o copia legalizada de conformidad a la legislación de cada Estado parte. El documento se deberá presentar en idioma español/castellano o acompañado de su respectiva traducción oficial.

No se permite correcciones en las certificaciones o en los documentos oficiales presentados, a menos que estén sustentados por la misma instancia que emitió el documento original.

Todo documento oficial o legal emitido en el extranjero debe legalizarse cumpliendo con la normativa nacional específica.

6. REQUISITOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE LOS MEDICAMENTOS

Todo producto multiorigen que de acuerdo con los criterios sanitarios sea clasificado dentro de las categorías de riesgo sanitario y se encuentre en el listado priorizado, debe demostrar la equivalencia terapéutica para su registro, a través de documentación relacionada con estudios in vivo y/o in vitro, según aplique.

La Dirección de Farmacia, a través de la presente NTON exigirá la equivalencia terapéutica in vivo y/o in vitro según corresponda siguiendo la ponderación del riesgo sanitario, mediante la publicación en el diario oficial La Gaceta del listado priorizado.

Para el registro sanitario por primera vez o la renovación de los medicamentos multiorigen o innovadores de origen alterno que requieran demostrar la equivalencia terapéutica, se requiere el cumplimiento de las siguientes condiciones:

a) El producto propuesto debe ser un equivalente farmacéutico o una alternativa farmacéutica del producto de referencia.

b) Debe cumplir con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura según lo establecido en el RTCA de Buenas Prácticas de Manufactura o en la normativa de la OMS que tenga el mismo nivel de exigencia. Para ello debe presentarse un documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del (los) fabricante (s) del producto propuesto, que indique tal condición.

c) Debe demostrar su bioequivalencia in vivo y/o in vitro con respecto al producto de referencia, presentando la documentación descrita en el numeral 7 (documentos requeridos en materia de bioequivalencia) de la presente Norma, lo establecido en el listado priorizado y numeral 11 (modificaciones que pueden impactar la biodisponibilidad).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

d) Las indicaciones de uso del producto propuesto deben haber sido aprobadas previamente para el producto de referencia.

e) La información de seguridad incluida en el etiquetado debe ser acorde y exhaustiva con respecto a la del producto de referencia.

Todos aquellos productos que hayan sido registrados como equivalentes terapéuticos y que sufran cambios que ameriten la presentación de nueva documentación de bioequivalencia, deberán presentar los requisitos descritos en el numeral 7, atendiendo también lo dispuesto en el RTCA de registro sanitario y numeral 11 de la presente NTON.

La Dirección de Farmacia adscrita a la Dirección de Regulación Sanitaria, debe emitir un Certificado de equivalencia terapéutica una vez que haya constatado las condiciones descritas en la presente NTON. Dicho certificado será vigente hasta la fecha de vencimiento del registro sanitario, sin embargo, éste podrá quedar sin efecto si se cumple al menos una de las siguientes situaciones:

a) El registro sanitario del producto sea cancelado.

b) Le sea suspendida o revocada alguna de las certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio, o la Certificación que el país de origen emita en términos de Bioequivalencia.

c) Existan una o más alertas, técnicamente comprobadas, que indiquen falta de equivalencia del producto.

d) Existan cambios asociados al producto que según el numeral 11 de la presente Norma, requieran presentar nueva documentación para demostrar la equivalencia terapéutica según la normativa vigente.

e) Sea comprobada la existencia de impurezas que puedan influir sobre la seguridad y eficacia del medicamento.

f) Se compruebe falsedad en la documentación presentada.

Sólo los productos que hayan demostrado su equivalencia terapéutica siguiendo lo dispuesto en la presente NTON deben denotar su carácter de equivalentes terapéuticos en el etiquetado.

7. REQUISITOS DOCUMENTALES EN MATERIA DE BIOEQUIVALENCIA

Para demostrar la bioequivalencia de un producto multiorigen, se debe presentar a la Dirección de Farmacia la siguiente documentación:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

1. Informe final del estudio. El informe de un estudio de bioequivalencia (BE) debe proporcionar la documentación completa tal como lo describe el Anexo I. El estudio debió realizarse siguiendo las pautas establecidas en el Anexo II de la presente NTON.

2. Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país donde se efectúa el estudio, en el que se certifique que el o los centros de investigación involucrados cumplen con la normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio establecida en dicho país, o bien con la normativa recomendada por la OMS en esta materia. Si el país donde se realizó el estudio no emite lo solicitado, se permitirá presentar un Certificado emitido por la autoridad sanitaria del país donde están ubicados los centros involucrados en el estudio, que indique que están autorizados para llevar a cabo ese tipo de estudios.

3. Documento emitido por la autoridad sanitaria o el organismo autorizado para tal efecto en el país donde se efectúa el estudio, en el que se certifique que el estudio fue realizado cumpliendo con la normativa de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) en materia de Buenas Prácticas Clínicas, sólo en el caso de estudios de bioequivalencia in vivo.

Sólo se aceptarán estudios Bioequivalencia (BE) in vivo y/o in vitro desarrollados en centros certificados y/o reconocidos por Agencias Reguladoras Estrictas, tales como: Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y sus países miembros, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Departamento Federal de Canadá (Health Canada), la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), la Agencia Médica Suiza (Swiss Medie) y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA).

Se aceptarán estudios de Bioequivalencia (BE) desarrollados en centros certificados por aquellas Agencias Sanitarias avaladas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) como Agencias de Referencia Nacional nivel IV.

Dicha documentación deberá ser presentada por única vez, independientemente de si se trata de un registro por primera vez o de una renovación, siempre y cuando el medicamento en cuestión no haya sufrido cambios que requieran realizar nuevos estudios, en cuyo caso deberá presentar los requisitos descritos en esta norma y atendiendo también lo dispuesto en el RTCA de registro sanitario

A excepción del informe final, todos los demás documentos requeridos en el presente artículo, deben presentarse debidamente legalizados si vienen firmados desde el exterior.

En el caso de que el producto de referencia con el que se demuestra la bioequivalencia no sea exactamente igual al definido como tal por la Dirección de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

Farmacia, se deberá presentar además los resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución entre los dos productos de referencia, en el cual se concluya explícitamente que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos.

8. CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA

La Dirección de Farmacia, seleccionará el producto de referencia según los siguientes criterios en orden excluyente:

8.1 La primera elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado en el primer país de origen, el cual cuenta con un expediente completo sobre su calidad, eficacia y seguridad, siempre que éste sea el mismo registrado y comercializado en Nicaragua.

8.2 La segunda elección deberá ser siempre el producto innovador fabricado, registrado y comercializado en Nicaragua.

8.3 La tercera elección deberá ser el producto innovador fabricado en origen alterno, registrado y comercializado en Nicaragua.

8.4 La cuarta elección y en caso de que no se cumplan las condiciones anteriores, la Dirección de Farmacia, podrá elegir como producto de referencia el producto innovador fabricado en el primer país de origen u origen alterno, o bien el producto de referencia sugerido en las listas de la OMS, aunque no haya sido comercializado en Nicaragua.

8.5 La quinta elección corresponde al producto utilizado como referencia en países con alta vigilancia sanitaria y disponible en la región, en su defecto.

8.6 La sexta elección corresponde al producto con el registro sanitario más antiguo, que no haya tenido reporte de fallas terapéuticas o reacciones adversas graves, no descritas, debidamente documentadas, que haya demostrado su calidad, eficacia y seguridad.

En caso de que el registro del producto de referencia nacional se deje de comercializar o sea cancelado en el país, la Dirección de Farmacia, podrá elegir un nuevo producto de referencia entre aquellos productos equivalentes terapéuticos al mismo, siguiendo el mismo orden de prioridad del artículo anterior

9. EXONERACIÓN DE PRESENTACIÓN DE REQUISITOS DE BIOEQUIVALENCIA

La Dirección de Farmacia, puede obviar el requisito de bioequivalencia, si es un producto multiorigen que no requiere estudios de equivalencia terapéutica, cuando se demuestre que:

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

9.1 Es un producto para administrar como solución acuosa por vía intravenosa que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia. Estos estudios tampoco son requeridos cuando el producto es un equivalente farmacéutico administrado por otras vías parenterales como solución acuosa y contiene los mismos principios activos en la misma concentración molar y los mismos o similares excipientes, en concentraciones semejantes con respecto al producto de referencia. Ciertos excipientes pueden ser distintos, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

9.2 Es un producto farmacéuticamente equivalente en forma de solución para administración oral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia y que contiene únicamente excipientes que no afectan el tránsito gastrointestinal, la permeabilidad gastrointestinal y, por lo tanto, la absorción o la estabilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal.

9.3 Es un producto farmacéuticamente equivalente en forma de polvo para reconstitución como una solución y la cual cumple uno de los criterios anteriores.

9.4 Es un equivalente farmacéutico en forma de gas.

9.5 Es un equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa de uso ótico u oftálmico, que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. Ciertos excipientes pueden ser diferentes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

9.6 Es un equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa para administración tópica y contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.

9. 7 Es un equivalente farmacéutico en aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal, en forma de solución administrado con o sin esencialmente el mismo dispositivo, que contiene el mismo principio activo en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables. El producto puede incluir diferentes excipientes, siempre que el cambio no afecte la seguridad y eficacia del producto.

9.8 Para los incisos 9.5), 9.6) y 9.7) del presente artículo, se requiere que el solicitante demuestre que los excipientes en el producto son esencialmente los mismos y están en concentraciones comparables a los del producto de referencia. En caso de que esta información no pueda ser proporcionada por el solicitante, se requiere que el solicitante lleve a cabo estudios in vivo o in vitro para demostrar que las diferencias en los excipientes no afectan el desempeño del producto.

10. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUERE QUIEREN ESTUDIOS DE

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

BIOEQUIVALENCIA TERAPEUTICA "IN VIVO"

Los productos farmacéuticos que reúnan las características que se describen a continuación deberán demostrar su equivalencia terapéutica, a través de estudios de biodisponibilidad comparativa in vivo de acuerdo al Anexo II.

i. Productos farmacéuticos de liberación convencional, administrados por vía oral, con acción sistémica, que presenten cualquiera de las siguientes características:

a) El principio activo posee estrecho margen terapéutico o la curva dosis-respuesta posee una pendiente muy pronunciada, es decir, pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos.

b) El principio activo presenta:

- Farmacocinética compleja debido a absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de

- la dosis en las proximidades del margen terapéutico).

- Ventanas de absorción a nivel del tubo intestinal, es decir, su absorción es sitio específico.

- Eliminación pre-sistémica o metabolismo de primer paso hepático elevado (>70%).

c) El principio activo posee propiedades fisicoquímicas que afectan la solubilidad y absorción del producto, las cuales han sido solo parcialmente corregidas en la formulación del producto:

- Inestabilidad físico-química.

- Variaciones meta-estables del estado sólido, que afectan la solubilidad y absorción del principio activo, por ejemplo, presencia de polimorfos, solvatos y complejos.

- El tamaño de partículas o el área superficial es un factor determinante de la Biodisponibilidad (principios activos de baja solubilidad acuosa).

- Vida Media mayor de 12 horas.

d) Existe evidencia documentada de que el principio activo posee problemas de biodisponibilidad para lo cual se debe considerar a aquellos fármacos de estructura química y formulación similar.

ii. Productos farmacéuticos no orales ni parenterales, diseñados para que el principio activo se absorba y se distribuya a nivel sistémico (por ejemplo, sistemas terapéuticos

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

transdérmicos, intrauterionos, supositorios).

iii. Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada (prolongada, retardada etc.), diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico; y productos diseñados para disolverse en la cavidad oral (Ejemplo: Tabletas bucales, sublinguales o masticables).

iv. Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas, de liberación convencional, diseñados para que las sustancias activas se absorban y distribuyan a nivel sistémico, que contengan un principio activo que no les permita optar a una bioexención.

Los productos farmacéuticos que no están formulados como soluciones acuosas y están diseñados para actuar sin absorción sistémica (forma farmacéutica oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, etc.) deberán demostrar su equivalencia terapéutica a través de estudios farmacodinámicos **o clínicos comparativos. Sin embargo, en algunos casos esto no excluye la necesidad potencial de medir las concentraciones del fármaco para evaluar la absorción parcial no deseada.**

11. MODIFICACIONES QUE PUEDEN IMPACTAR LA BIODISPONIBILIDAD

Si el producto ha sufrido modificaciones en forma tal que puede impactar la biodisponibilidad, por ejemplo: cambios en el fabricante, proceso de manufactura (equipo y proceso), reformulación en la composición cuali-cuantitativa inicialmente aprobada (Ejemplo: sistema de liberación del fármaco, cambio de excipientes mayor al 1 O % p/p del peso total de la fórmula comparado con la fórmula del lote utilizado para la demostración de bioequivalencia, incorporación de agentes surfactantes, manito!, sorbitol, entre otros), se requiere presentar un nuevo estudio de bioequivalencia in vivo.

12. CLASIFICACIÓN DE RIESGO SANITARIO

De acuerdo a la definición de Riesgo Sanitario (relacionando ventana terapéutica y efectos adversos de los fármacos), pueden establecerse tres niveles de riesgo:

a) Riesgo sanitario alto: 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 (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

b) Riesgo sanitario intermedio: 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

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

c) Riesgo sanitario bajo: probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

13. BIOEXENCIONES (Estudios In Vitro).

Podrán optar a bioexención mediante perfil de disolución comparativo, los productos en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que presenten las siguientes características:

- Que no posean ninguna de las características establecidas en los numerales 10 y 11 de esta Norma.

- Pertenecen a la clase 1 o III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB).

- Presenta patrón de disolución rápida o muy rápida.

- Formulados con excipientes que no afecten la biodisponibilidad.

13.1 Productos formulados en diferentes potencias

También podrán optar a una bioexención aquellos Productos formulados en diferentes potencias (estudios de proporcionalidad de la dosis), con principios activos destinados a ser absorbidos para su distribución sistémica, siempre que sean fabricados por el mismo laboratorio productor, en el mismo sitio de manufactura, con los mismos procedimientos y además cumplan cada una de las siguientes condiciones:

a) Se ha demostrado que la farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica.

b) La composición cualitativa de las diferentes concentraciones es esencialmente la misma.

c) La proporción entre principio activo y excipientes para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma o, en el caso de contenidos muy bajos de principio activo, la proporción entre los excipientes es la misma.

d) Se ha efectuado un estudio "in vivo" para establecer bioequivalencia apropiado para al menos una de las dosificaciones del producto (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la dosificación menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe asegurar que con las potencias mayores no haya problemas de solubilidad).

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

e) Los productos cumplen los requisitos de estudios "in vitro" descritos para estudios de bioexención, incluyendo las formas farmacéuticas de liberación modificada, siempre que exista proporcionalidad similar en el contenido de las diferentes concentraciones y se demuestre similitud en el perfil de disolución entre el medicamento bioequivalente y la concentración del mismo, sujeto a bioexención, exceptuándose por lo tanto, las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada, las que deben ser evaluadas caso a caso.

No obstante, este tipo de estudio de proporcionalidad requiere comprobar que el comportamiento in vitro de las diferentes concentraciones es equivalente ~~en liberación, en relación al lote~~ a la concentración con el que se realizó el estudio de bioequivalencia.

13.2. Productos aprobados como Bioequivalentes que pueden aplicar a una bioexención

En el caso de productos ya aprobados como bioequivalentes que experimenten alguna de las siguientes modificaciones:

a) Cambios menores en su formulación tales como cambios de colorantes, saborizantes o preservantes.

b) Cambios menores en el método de fabricación, siempre que sean elaborados por el mismo fabricante, en el mismo lugar de manufactura y haya demostrado su equivalencia terapéutica antes de la modificación, por métodos "in vivo" o "in vitro", y las dos versiones cumplan los requisitos de estudios de disolución "in vitro" descritos anteriormente.

c) Productos para los cuales se ha demostrado una correlación "in vitro"-"in vivo", y la velocidad de disolución "in vitro" del producto nuevo es bioequivalente a la del producto ya aprobado, en las mismas condiciones operativas utilizadas para establecer la correlación.

13.3. Perfil de Disolución comparativo

a) La prueba de similitud de perfil de disolución y las conclusiones extraídas de los resultados para la justificación de bioexención, pueden considerarse válidos, sólo si el perfil de disolución ha sido satisfactoriamente caracterizado entre el producto de referencia y el producto de prueba.

b) Para medicamentos sólidos orales, en los que de acuerdo a la presente norma se requiera presentar Estudio de Perfil de Disolución Comparativo, deben ser realizados, con un número mínimo de tiempos de muestreo (que permita la caracterización en la fase ascendente de la curva), de conformidad a la referencia oficial, en 3 diferentes pH (normalmente 1.2, 4.5 y 6.8). El número de valores pH dependerá del perfil de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

ionización del medicamento y deberá abarcar la región pKa. Si la prueba de disolución en cada medio se considera innecesaria basada en las características del producto, se debe proveer una adecuada justificación científica.

c) Para productos farmacopéicos, las condiciones experimentales, metodología y criterios de aceptación de referencia deben corresponder a lo establecido en la farmacopea oficial de referencia vigente.

d) Para productos no farmacopéicos estas condiciones deben corresponder a la metodología validada.

e) Los resultados del perfil de disolución comparativo deberán demostrar la similitud entre los perfiles de disolución ($f2 \geq 50$).

13.4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)

El SCB comprende las siguientes clases:

a) Clase I: alta solubilidad, alta permeabilidad.

b) Clase II: baja solubilidad, alta permeabilidad.

c) Clase III: alta solubilidad, baja permeabilidad.

d) Clase IV: baja solubilidad, baja permeabilidad.

14. RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO INTERCAMBIABLE

Se podrá aceptar el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad o copia certificada emitido por autoridades reguladoras estrictas de referencia regional y autoridades nivel IV avaladas como tal por OPS/OMS, en que se certifique que el producto en cuestión es bioequivalente con el producto de referencia establecido.

En el caso que el producto de referencia establecido por la Dirección de Farmacia, difiera del producto de referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia, deberá presentar perfiles de disolución comparativos entre referentes, en el que se concluya que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos.

Además, se deberá presentar una declaración jurada emitida por el titular debidamente legalizado o su representante legal si está autorizado para ello, en la que manifieste que las condiciones de registro no han sido modificadas, desde la aprobación de la bioequivalencia en la autoridad regulatoria de referencia.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

En caso de que el producto haya sufrido modificaciones menores que no afecten la equivalencia terapéutica del producto, se aceptará la presentación de la declaración jurada establecida en el párrafo anterior, declarando la naturaleza de las modificaciones menores y la justificación que permita determinar que no existe un impacto en la equivalencia terapéutica.

15. LINEAMIENTOS PARA RECONOCER Y/O REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN NICARAGUA

Todos los estudios de bioequivalencia, que se realicen en el país, deben cumplir las disposiciones establecidas en la presente norma y se ajustarán a la Normativa de Ensayos Clíncios vigente en Nicaragua, así como cualquier otra regulación o requisitos nacional existente, en lo que sea pertinente.

Todos los Estudios de Bioequivalencia que se reconozcan en el país deben cumplir aspectos técnicos especificados en el Anexo II.

15.1. Justificación de los estudios de bioequivalencia (BE) en humanos

La mayoría de los estudios de farmacocinética y farmacodinámica de equivalencia son estudios no terapéuticos en los que el sujeto no recibe ningún beneficio clínico directo.

En la preparación de cualquier ensayo de un medicamento con seres humanos es importante que los objetivos específicos, los problemas, riesgos y beneficios propuestos en el estudio se consideren a fondo y que el diseño tenga unas bases científicas y éticas plenamente justificadas.

Las personas involucradas en la planificación de un estudio deben conocer las teorías farmacocinéticas subyacentes de biodisponibilidad (BD) y de estudios de bioequivalencia (BE). El diseño general del estudio de bioequivalencia (BE) debe basarse en el conocimiento de la farmacocinética, la farmacodinámica y la terapéutica del IFA. Además, es necesario establecer si el producto investigado tiene la calidad adecuada a través de la información sobre los procedimientos de fabricación y los datos de prueba realizados en el lote de producto para ser utilizado en el estudio.

15.2. Investigadores y Co-Investigadores.

Los investigadores y Co-investigadores deben cumplir con lo dispuesto en la Normativa de Ensayos clínicos vigentes, además deben poseer conocimientos acabados de las teorías farmacocinéticas que son inherentes a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y apoyar la planificación del estudio en un conocimiento suficiente de la farmacodinamia y la farmacocinética del principio activo en estudio y estar familiarizado con el uso apropiado de los productos bajo investigación.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

El investigador principal debe conocer y cumplir con los requisitos de la BPC y todos los requisitos regulatorios aplicables, así como asegurar que todos los co-investigadores del estudio tengan la misma comprensión y apego a su cumplimiento.

15.3. Sitios de investigación

Los sitios de investigación deben estar registradas y autorizados por la entidad competente del país para la realización del estudio, en el caso de Nicaragua deben estar autorizados por el CONIS y cumplir con las disposiciones de la Norma de Ensayos Clínicos vigente, así como cualquier otra Normativa nacional que aplique. Estos deben disponer de los requisitos básicos de infraestructura y personal adecuados para realizar la etapa clínica de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.

15.4. Selección de los investigadores

El investigador debe tener la formación y conocimientos adecuados, la experiencia y las competencias necesarias para llevar a cabo el estudio propuesto. Antes del ensayo, el investigador y el patrocinador deben llegar. a un acuerdo sobre el protocolo, el seguimiento, la auditoría, los procedimientos operativos estándar y la asignación de responsabilidades relacionadas. Se deben establecer las responsabilidades individuales en el estudio y la seguridad de los sujetos participantes en el estudio. La logística y el sitio del centro de ensayo deben cumplir con los requisitos para la realización segura y eficiente del mismo.

16. LISTADO PRIORIZADO

La Dirección de Farmacia actualizará una vez al año el listado priorizado de los principios activos a los que se les exigirá equivalencia terapéutica, el cual se publicará de manera oficial estableciendo el tipo de estudios que debe presentar.

17. DISPOSICIONES FINALES

Los medicamentos que se hayan registrado con documentación de bioequivalencia in vitro, requerirán al momento de su renovación y cuando el listado priorizado así lo requiera, la presentación de documentación que demuestre su bioequivalencia in vivo.

Los medicamentos que se registren por primera vez y que requieran la presentación de la documentación de bioequivalencia in vivo e in vitro (según lo dispuesto en el listado priorizado), deberán cumplir con tales requisitos desde ese primer registro.

En el caso de estudios de bioequivalencia que se lleven a cabo en Nicaragua deberá cumplir con los lineamientos establecidos en la Norma de Ensayos Clínicos y demás Normativas que apliquen, tomando en cuenta el listado priorizado descrito en la presente NTON.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

18. SANCIONES

Se sancionará de acuerdo con lo establecido en la Ley No. 292 "Ley Medicamentos y Farmacia" publicada en La Gaceta, Diario Oficial, número 103 del cuatro de junio del año mil novecientos noventa y ocho; Decreto No. 6-99, "Reglamento de la Ley No. 292, Ley Medicamentos y Farmacia", publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 24 y 25 del cuatro y cinco de febrero del año mil novecientos noventa y nueve; Decreto No. 50-2000 Reforma del Decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 107 del siete de junio del año dos mil; Decreto No. 23-2002 Reforma del Decreto No. 6-99, publicado en La Gaceta, Diario Oficial, números 46 del siete de marzo del año dos mil dos.

19. OBSERVANCIA

La vigilancia y verificación del cumplimiento de esta NTON corresponde a la Dirección de Farmacia del Ministerio de Salud.

20. ENTRADA EN VIGENCIA

Esta NTON entrará en vigencia de 6 meses (180 días calendario) posterior a la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

21. TRANSITORIO

a) Los medicamentos que se sometan a registro sanitario nuevo, en los primeros 3 meses (90 días calendario) posterior a la entrada en vigencia de la presente NTON, así como los ya registrados, deben presentar el requisito de Bioequivalencia "in vitro" y/o "in vivo", según el Listado Priorizado, para lo cual contarán con un plazo de dieciocho 18 meses (540 días calendario), para presentar el estudio de Bioequivalencia ante la Dirección de Farmacia del MINSA.

b) Vencido el plazo indicado en el párrafo anterior, se procederá de la siguiente manera:

- Transcurridos tres meses (90 días calendario) luego de la entrada en vigencia de la norma, todo medicamento sujeto a las disposiciones de esta norma debe contar con el estudio de bioequivalencia para optar al registro sanitario.

- Los medicamentos que se hayan sometido a registro o renovaciones, de acuerdo a lo indicado en el párrafo a) y que no presenten el estudio cumplido el plazo transitorio, la Autoridad Nacional Competente procederá a la cancelación del registro sanitario o proceso de registro.

c) Para las moléculas que se incorporen al *"Listado priorizado de los principios activos*

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

que requieren demostración de equivalencia terapéutica" (véase: Anexo III), por medio de las revisiones anuales que realice el MINSA y que cuenten con registro sanitario; la industria tendrá plazo máximo de dieciocho 18 meses (540 días calendario) para presentar el estudio de Bioequivalencia ante la Dirección de Farmacia del MINSA. En caso de no cumplir con el requisito la ANC procederá a cancelar el registro sanitario.

22. ANEXOS

ANEXO A

(normativo)

Informe final de los estudios In Vivo e In Vitro

De forma independiente al tipo y diseño del estudio de bioequivalencia ejecutado, los resultados deben reportarse en un informe final.

Debe reportarse la información de la totalidad de datos obtenidos. En el caso particular de los estudios in vivo se deben incluir los abandonos, retiros, descontinuaciones, así como la debida justificación de datos faltantes.

En caso de que se requieran presentar informes de estudios in vivo e in vitro, para un producto particular y según el listado priorizado, éstos podrán ser aceptados por separado. Cada página del informe final debe estar numerada y debe contener los siguientes apartados:

1. Título del estudio.

2. Número de identificación del protocolo realizado.

3. Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio.

4. Nombre, título, dirección y número de teléfono de las siguientes personas:

4.1. Investigador principal.

4.2. Investigadores colaboradores.

4.3. Autor (es) del informe.

4.4. Promotor (patrocinador).

4.5. Monitor designado.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

5. Período en que se ha llevado a cabo el estudio.

6. Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final.

7. Copia de la carta de aprobación del protocolo por el Comité Ético independiente (si aplica).

8. Resumen de los procedimientos (según aplique) que se deben llevar a cabo para la realización del estudio in vitro e in vivo.

8.1. Descripción del plan y diseño del estudio de bioequivalencia.

8.2. Selección de la población del estudio

8.3. Criterios de Inclusión.

8.4. Criterios de Exclusión.

8.5. Retiro de pacientes.

8.6. Verificación de la salud de los sujetos.

9. Tratamientos Administrados.

9.1. Medicamento de referencia y de prueba: Nombre comercial, concentración del principio activo, formula de composición cuali-cuantitativa, forma farmacéutica, fabricante, país de fabricación, número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento.

9.2. Método de asignación de pacientes a los grupos de tratamiento (Descripción del método de aleatorización).

9.3. Selección de la dosis.

9.4. Selección del tiempo de dosificación para cada paciente.

9.5. Identificación del grupo ciego (Monitores, sujetos y analistas)

9.6. Medición de la concentración del medicamento: Fluido biológico muestreado, protocolo de muestreo, manejo de las muestras. Se debe medir el fármaco inalterado a menos que este no se pueda medir de forma fiable, caso en que se medirá el metabolito principal.

9.7. Protocolo de administración de alimentos y fluidos. Criterios de toma de decisión.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

10. Estudio de pacientes.

10.1. Características demográficas: Edad, sexo, altura, peso, origen étnico.

10.2. Nº de fumadores incluidos en el estudio

11. Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución.

12. Resultados (sólo para estudios in vivo):

12.1. Secuencia y período de la administración por sujeto.

12.2. Datos por sujeto y por producto del estudio.

12.3. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio.

12.4. Curvas individuales, promedio y tablas.

13. Análisis farmacocinético (sólo para estudios in vivo).

14. Análisis estadístico.

15. Conclusiones.

16. Bibliografía.

17. Anexos:

17 .1. Protocolo del estudio que se autorizó, realización y evaluación

17 .2. Informe de la validación del procedimiento analítico.

17 .3. Cromatogramas individuales (si aplica), al menos el 20% de los cromatogramas.

17.4. Exámenes de laboratorio clínico, valores de referencia y pruebas específicas (si aplica).

17 .5. Certificado (s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto que demuestre la equivalencia o alternativa farmacéutica entre ambos, para ello debe demostrar que éste último:

17 .6. Contiene la misma cantidad molar de las mismas partes farmacéuticas activas que el producto de referencia, sin embargo, los excipientes o ingredientes farmacológicamente inactivos pueden variar siempre y cuando éstos no tengan un

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

efecto sobre la seguridad y eficacia del producto.

17.7. Es idéntico al producto de referencia en cantidad molar de las mismas partes farmacéuticas activas por unidad de dosis, vía de administración.

17.8. Cumple con las mismas especificaciones de calidad del producto de referencia

Anexo B

(normativo)

Aspectos Técnicos que deben cumplir los Estudios de Bioequivalencia "in vivo" e "in vitro"

Los estudios de Bioequivalencia debe cumplir las pautas técnicas establecidas en: *Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registra/ion requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Products: fortieth report. World Health Organiza/ion: Geneva; 2006: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 937).* ***En este anexo se enumeran algunas de ellas.***

B.1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Un estudio de bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo según un protocolo acordado (Normativa para la Autorización de Ensayos Clínicos en Nicaragua). El protocolo y sus anexos y/o apéndices deben indicar el objetivo del estudio y los procedimientos que se realizarán, los motivos para proponer el estudio en seres humanos, la naturaleza y grado de los riesgos conocidos, la metodología de evaluación, los criterios de aceptación de bioequivalencia (BE), los grupos de los que se propone que se seleccionarán los sujetos del ensayo y los medios para garantizar que estén debidamente informados, antes de dar su consentimiento.

El investigador es responsable de asegurar que el protocolo se siga estrictamente. Cualquier cambio requerido debe ser acordado y firmado por el investigador y el patrocinador y se solicitará su aprobación como enmienda, excepto cuando sea necesario para eliminar un peligro inmediato o peligro aparente que pueda afectar a un sujeto del ensayo.

El protocolo de un ensayo a realizar en Nicaragua, debe ser aprobado por el CONIS antes de comenzar el estudio.

B.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) COMPARATIVA (BIOEQUIVALENCIA) EN HUMANOS

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

8.2.1. Diseño de los estudios farmacocinéticos.

Los estudios de bioequivalencia (BE) están diseñados para comparar el desempeño in vivo de un producto multiorigen con el de un producto de referencia. Tales estudios sirven para dos propósitos:

-- Como sustituto (subrogado) de la evidencia clínica de la seguridad y la eficacia del producto multifuente.

-- Como una medida in vivo de calidad farmacéutica.

El diseño del estudio debe maximizar la sensibilidad para detectar cualquier diferencia entre los productos, minimizar la variabilidad que no es causada por los efectos de formulación y en la medida de lo posible, eliminar sesgos. Las condiciones del ensayo deben reducir la variabilidad dentro y entre los sujetos. En general, para un estudio de bioequivalencia (BE) que implica un producto multifuente y un producto de referencia, el diseño más común corresponde a uno de dos periodos, de dos secuencias, de dosis única, aleatorizado y cruzado realizado con voluntarios sanos.

En este diseño cada sujeto recibe el producto multifuente y el producto de referencia en un orden aleatorio.

Debe existir un período de lavado adecuado entre la administración de cada producto.

Cabe señalar, sin embargo, que, bajo ciertas circunstancias bien establecidas, diseños alternativos estadísticamente apropiados, pueden ser más adecuados.

B.2.1.1. Diseños alternativos para estudios en pacientes.

Para IFAs que son muy potentes o muy tóxicos para ser administrados en la mayor dosis a voluntarios sanos (por ejemplo, debido al potencial de producir eventos adversos graves o debido a que el ensayo requiere una dosis alta), se recomienda que el estudio se lleve a cabo utilizando el IFA en una dosis menor en voluntarios sanos. Para los IFA(s) que muestran efectos farmacológicos inaceptables en voluntarios sanos, incluso a dosis menores, puede ser necesario un estudio realizado en pacientes. Dependiendo de la posología de dosificación puede requerirse de un estudio de dosis múltiple, es decir, un estudio en el estado estacionario. Como el anterior, en este tipo de estudios debe emplearse un diseño cruzado, si es posible. Sin embargo, en algunas situaciones un diseño de grupos paralelos puede ser necesario. El uso de un diseño de estudio alternativo, debe estar plenamente justificado por el patrocinador y debe incluir pacientes cuyo proceso de la enfermedad sea estable durante la duración del estudio de bioequivalencia (BE), en la medida de lo posible.

B.2.1.2. Consideraciones para ingredientes farmacéuticos activos con vidas medias de eliminación prolongadas.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

Para un producto administrado por vía oral con una vida media de eliminación prolongada, se prefiere un estudio de bioequivalencia (BE) cruzado y de dosis única, asegurando un período de lavado adecuado entre las administraciones de los tratamientos. El intervalo entre las jornadas del estudio debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de la totalidad de la dosis anterior.

Idealmente, el intervalo no debe ser inferior a cinco vidas medias de eliminación del compuesto activo o metabolito, si se mide este último. Si el estudio cruzado es problemático debido a que el IFA tiene una vida media de eliminación muy larga, puede ser más apropiado un diseño de bioequivalencia (BE) paralelo. Este diseño paralelo también puede ser necesario cuando se comparan formulaciones de depósito.

En el diseño tanto de los estudios cruzados como en los estudios paralelos para productos orales, el tiempo de recolección de la muestra debe ser adecuado para garantizar el tránsito del producto farmacéutico a través del tracto gastrointestinal (GI) (aproximadamente 2-3 días) y la absorción del IFA. La recolección de las muestras de sangre debe llevarse a cabo hasta 72 horas después de la administración. Para los productos de liberación inmediata generalmente no es necesario un muestreo más allá de este tiempo.

El número de sujetos debe ser derivado de cálculos estadísticos, pero en general se necesitan más sujetos para un diseño de estudio paralelo que para un diseño de estudio cruzado.

B.2.1.3. Consideraciones para estudios de dosis múltiple

En ciertas situaciones los estudios de dosis múltiple pueden ser apropiados. Los estudios de dosis múltiples en pacientes son más útiles en los casos en los que el IFA que se está estudiando es demasiado potente y/o tóxico para ser administrado en voluntarios sanos, incluso en dosis únicas. En este caso puede llevarse a cabo un estudio cruzado de dosis múltiples en pacientes, sin interrumpir la terapia.

El régimen de dosificación utilizado en los estudios de dosis múltiples debe seguir las recomendaciones de dosificación habituales. Otras situaciones en las que pueden ser apropiados estudios de dosis múltiples son los siguientes:

-- Los casos en los cuales la sensibilidad analítica es demasiado baja para caracterizar adecuadamente el perfil farmacocinético después de una sola dosis;

-- Para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular (en adición a los estudios de dosis única).

En los estudios en el estado estacionario, el lavado de la última dosis del tratamiento previo puede enmascararse con el estado estacionario del segundo tratamiento, por

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

eso el período de lavado debe ser suficientemente largo (al menos 5 veces la vida media terminal). Se debe administrar una dosis adecuada y el muestreo debe llevarse a cabo de tal forma que permita asegurar que se alcanzó el estado de equilibrio.

B.2.1.4. Consideraciones para productos de liberación modificada.

Los productos de liberación modificada incluyen las formas farmacéuticas de liberación extendida y las de liberación retardada. Los productos de liberación extendida son conocidos indistintamente como de liberación controlada, de liberación prolongada y de liberación sostenida.

Debido a que los productos de liberación modificada tienen una naturaleza más compleja que productos de liberación inmediata, se requieren datos adicionales para asegurar la bioequivalencia (BE) de dos productos de liberación modificada. Deben tenerse en cuenta factores como la coadministración de los alimentos, lo que influye en la biodisponibilidad (BD) del IFA y en algunos casos en la bioequivalencia (BE). La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del producto por influir en la liberación de la IFA de la formulación y causando cambios fisiológicos en el tracto GI. En este sentido una preocupación es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del IFA que lleva a "liberación abrupta (dose dumping)". Esto podría manifestarse como un aumento prematuro e irregular en el perfil de concentración plasmática. Por lo tanto, para los productos de liberación modificada de administración oral se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno como en condiciones posprandiales.

A menos que estudios de dosis única no sean posibles por razones tales como las discutidas en la sección 1.1, se pueden llevar a cabo estudios de bioequivalencia (BE) cruzados bajo las dos condiciones (ayuno y con alimento) y con la mayor dosis. Se prefieren los estudios de dosis única frente a los de dosis múltiples porque proporcionan una medición más sensible de la liberación de IFA desde el producto farmacéutico a la circulación sistémica. Además de los estudios de dosis única, los estudios de dosis múltiples pueden ser considerados para las formas de dosificación de liberación extendida con una tendencia a acumular, por ejemplo, cuando después de una sola dosis de la concentración más alta la AUC extrapolada hasta el infinito cubre menos del 90%.

El producto de comparación en estos estudios debe un ser producto de liberación modificada equivalente farmacéutico. Los criterios de bioequivalencia para productos de liberación modificada son esencialmente los mismos que para las formas de dosificación de liberación convencional, excepto que dentro de los criterios de aceptación también se debe aplicar Cmin (Ctau) en el caso de estudios de dosis múltiple. Cuando los mecanismos de liberación de los productos farmacéuticos se vuelven más complejos, por ejemplo, productos con una liberación inmediata y el componente de liberación modificada, parámetros adicionales, tales como medidas de AUC parciales pueden ser necesarias para asegurar la bioequivalencia de dos

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

productos.

El estudio de bioequivalencia en condiciones posprandiales debe llevarse a cabo después de la administración de una comida estándar adecuada en un momento determinado (por lo general no más de 30 minutos) antes de tomar el producto farmacéutico. Se debe administrar una comida que promueva el mayor cambio en las condiciones del tracto gastrointestinal en relación con el estado de ayuno. Vea la sección 7.4.3 para más recomendaciones sobre el contenido de la comida. La composición de la comida debe considerar la dieta y costumbres locales. La composición y el contenido calórico de la comida deberán indicarse el protocolo del estudio e informe.

B.2.2. Sujetos

B.2.2.1. Número de sujetos

El número de sujetos necesarios para un estudio de bioequivalencia (BE) se determina por:

i. La varianza del error (coeficiente de variación) asociado con los parámetros primarios a estudiar y estimado a partir de un experimento piloto, a partir de estudios previos o de los datos publicados;

ii. El nivel de significancia elegido (5%);

iii. La potencia estadística deseada;

iv. La desviación media del producto de comparación compatible con bioequivalencia (BE) y con seguridad y eficacia;

v. La necesidad de que el intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación media geométrica esté dentro de los límites de bioequivalencia (BE), normalmente 80-125%, para los datos transformados logarítmicamente.

El número de sujetos a ser reclutados para el estudio debe ser estimado considerando las normas que se deben cumplir usando un método adecuado. Además, una serie de individuos adicionales debe ser reclutada y dosificada (y sus muestras analizadas) con base en la tasa de abandonos y retiradas, que a su vez depende del perfil de seguridad y tolerabilidad del IFA. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio. Como mínimo se requiere de 12 sujetos.

En algunas situaciones, puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. En tales situaciones, un diseño de estudio secuencial de dos etapas puede ser empleado como una alternativa a la

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

realización de un estudio piloto.

B.2.2.2. Abandonos y retiros

Los patrocinadores deben seleccionar un número suficiente de sujetos de estudio considerando posibles abandonos o retiros. Debido a que la sustitución de los sujetos durante el estudio podría complicar el modelo estadístico y el análisis, en general, no se deben reemplazar los abandonos y deben ser reportadas las razones de la retirada (por ejemplo, reacciones adversas o razones personales). Si un sujeto se retira debido a un evento adverso después de recibir al menos una dosis de la medicación, los datos de concentración de plasma / suero del sujeto deben ser proporcionados.

Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que en la pre-dosificación exhiban concentraciones superiores al 5% de la correspondiente Cmax deben excluirse del análisis estadístico. Los perfiles de concentración-tiempo de los sujetos que exhiban concentraciones pre-dosis igual o menor que 5% de la correspondiente Cmax deben ser incluidos en el análisis estadístico sin corrección.

B.2.2.3. Exclusión de datos

Los valores extremos pueden tener un impacto significativo en los datos del estudio de bioequivalencia (BE), debido al número relativamente pequeño de sujetos normalmente involucrados; sin embargo, rara vez es aceptable excluir los datos. Las razones potenciales para la exclusión de los datos y el procedimiento a seguir deben ser incluidas en el protocolo de estudio. La exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos.

B.2.2.4. Selección de los sujetos

Los estudios de bioequivalencia (BE) en general se deben realizar con voluntarios sanos. En el protocolo del estudio se deben establecer criterios claros para la inclusión y la exclusión. Si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio. El riesgo potencial de las mujeres debe ser considerado en forma individual y, si es necesario, deben ser advertidas de los posibles peligros para el feto si queda embarazada.

Los investigadores deben asegurarse de que las voluntarias no están embarazadas o que no puedan quedar embarazadas durante el estudio. La confirmación debe obtenerse por pruebas de orina justo antes de la administración de la primera y última dosis del producto en estudio.

Generalmente los sujetos deben estar entre los 18 y los 55 años de edad y su peso debe estar dentro del rango normal, con un índice de masa corporal (IMC) entre 18 y 30 kg / m2.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

Los sujetos no deben tener antecedentes de problemas de alcoholismo o abuso de drogas, y deben ser preferiblemente no fumadores. Los voluntarios deben ser examinados mediante pruebas de laboratorio estándar, historia clínica y un examen físico. Si es necesario, investigaciones médicas especiales pueden llevarse a cabo antes y durante los estudios, en función de la farmacología del IFA que está siendo investigado, por ejemplo, un electrocardiograma si tiene un efecto cardíaco. La capacidad de los voluntarios para entender y cumplir con el protocolo de estudio tiene que ser evaluada. Los sujetos que están siendo o han sido previamente tratados por problemas gastrointestinales o trastornos convulsivos, depresivos o hepáticos, y en los que existe un riesgo de una recurrencia durante el período de estudio, deben ser excluidos.

Si se planea un estudio de diseño paralelo, la normalización de los dos grupos de sujetos es importante, con el fin de minimizar la variación no atribuible a los productos de investigación.

Si el objetivo del estudio de bioequivalencia (BE) es abordar cuestiones específicas [por ejemplo, la bioequivalencia (BE) en una población especial] los criterios de selección deben ser ajustados de acuerdo a lo planteado.

B.2.2.5. Monitoreo de la salud de los sujetos durante el estudio

De acuerdo con las BPC (4) la salud de los voluntarios debe ser monitoreada durante el estudio por lo que la aparición de efectos secundarios, toxicidad o cualquier enfermedad debe ser registrada y tomar las medidas adecuadas. Hay que indicar la incidencia, la gravedad, y la duración de cualquier evento adverso observado durante el estudio. La probabilidad de que un evento adverso se deba al medicamento debe ser evaluada por el investigador.

Antes, durante y después del estudio debe llevarse a cabo monitoreo de los participantes bajo la supervisión de un médico calificado con licencia en el país.

B.2.3. Consideraciones para la Fenotipificación genética.

La fenotipificación de la actividad metabólica puede ser importante para los estudios de IFAs con altas tasas de aclaramiento que son metabolizados por enzimas sujetas a polimorfismo genético, por ejemplo, propranolol. En tales casos los metabolizadores lentos tendrán una mayor biodisponibilidad (BD) del IFA mientras que la biodisponibilidad (BD) de los posibles metabolitos activos será menor. La fenotipificación de los individuos puede ser considerada para el estudio de los IFA que muestran el metabolismo ligado al fenotipo y cuando se va a utilizar un diseño de grupos paralelos, ya que permite que los metabolizadores **rápidos y lentos sean distribuidos en partes iguales entre los dos grupos de sujetos.** La fenotipificación también podría ser importante por razones de seguridad, en la determinación de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

tiempos de muestreo y para establecer períodos de lavado en los estudios cruzados.

B.2.4. Desarrollo del estudio.

B.2.4.1. Producto en investigación

B.2.4.1.1. Producto farmacéutico multifuente

El producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Los productos deben ser fabricados siguiendo las normas de BPM. Se deben presentar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad del producto multifuente.

Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.

B.2.4.2. Selección de la dosis.

En los estudios de bioequivalencia (BE) se debe utilizar una dosis molar equivalente para el producto multifuente y para el de referencia.

En el estudio de bioequivalencia (BE) de una serie de dosis que se pueden considerar proporcionales (véase el numeral 10.3) se debe administrar la dosis que permita la mayor sensibilidad para determinar la bioequivalencia (BE). Esta es usualmente la dosis más alta comercializada. Cuando existen dificultades analíticas se puede emplear más de una unidad de dosificación. En este caso, la dosis total no debe exceder la dosis diaria máxima del régimen de dosificación. En ciertos casos, un estudio realizado con una concentración inferior puede considerarse aceptable por razones de seguridad o si el IFA es altamente soluble y su farmacocinética es lineal en el rango terapéutico.

B.2.4.2.1. Farmacocinética no lineal.

Cuando en una serie de dosis de formulaciones proporcionales, el IFA(s) exhibe una

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

farmacocinética no lineal en ese rango de concentraciones, es necesaria una consideración especial para la selección de la o las concentraciones a las cuales se debe realizar el estudio.

Para los IFAs que exhiben una farmacocinética no lineal en el rango de dosis que resultan en aumentos más que proporcionales en AUC con el aumento de la dosis, el estudio de biodisponibilidad (BD) comparativa debe realizarse en al menos la dosis más alta comercializada.

Para los IFA con una farmacocinética no lineal en el rango de dosis debido a la absorción saturable y resultando en incrementos menos que proporcionales en la AUC con aumento de la dosis, el estudio de bioequivalencia (BE) debe llevarse a cabo en por lo menos la concentración más baja (o una dosis en el rango lineal).

B.2.4.3. Estandarización del estudio.

La estandarización de las condiciones de estudio es importante para minimizar la variabilidad debida a factores externos a los productos farmacéuticos. La estandarización de las condiciones de los diferentes períodos del estudio es fundamental, y debe cubrir condiciones como el ejercicio, la dieta, la ingesta de líquidos y la postura, así como la restricción de la ingesta de alcohol, cafeína, ciertos jugos de frutas y medicamentos concomitantes durante un período determinado antes y durante el estudio.

Los voluntarios no deben tomar ningún otro medicamento, bebidas alcohólicas y suplementos dietarios durante un período establecido antes o durante el estudio. En caso de emergencia, el uso de cualquier medicamento diferente al evaluado debe ser reportado (dosis y tiempo de administración).

La actividad física y la postura deben estar estandarizados tanto como sea posible para limitar sus efectos sobre el flujo sanguíneo y la motilidad gastrointestinal. El mismo patrón de postura y de actividad debe mantenerse durante cada día del estudio. Se debe especificar la hora del día a la que el producto de estudio se va a administrar.

B.2.4.4. Ingesta de alimentos, líquido y otras sustancias

La administración de alimentos y líquidos debe ser cuidadosamente controlada, estrictamente estandarizada y especificada. De preferencia los sujetos deben abstenerse de tomar alimentos y bebidas susceptibles de influir en la función hepática o renal (por ejemplo, bebidas alcohólicas o con contenido de xantinas).

El medicamento es generalmente administrado después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas y a los participantes se les permite el acceso libre al agua. En la mañana del estudio se restringe el consumo de agua durante una hora antes de la administración del medicamento. La dosis se debe tomar con un volumen estándar de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

agua (por lo general 150 a 250 mL). Dos horas después de la administración del medicamento, el agua se permite de nuevo tantas veces como se desee. Cuatro horas después de la administración se recibe una comida estándar. Todas las comidas deben ser estandarizadas y la composición declarada en el protocolo del estudio e informe.

Hay situaciones en las que los productos en investigación deben administrarse tras el consumo de una comida (en condiciones posprandiales). Estas situaciones se describen a continuación:

B.2.4.4.1. Formulaciones de liberación inmediata.

Los estudios en estado de ayuno son los más comunes, sin embargo, cuando se conoce que el producto causa alteraciones gastrointestinales si se administra en ayunas, o si el etiquetado del producto de referencia restringe la administración a sujetos en el estado posprandial, el estudio debe realizarse en estas últimas condiciones.

Para los productos con características específicas de formulación (por ejemplo, microemulsiones, dispersiones sólidas), se requieren estudios de bioequivalencia (BE) realizados tanto en condiciones de ayuno y como posprandiales, a menos que el producto solo sea administrado en una de las dos condiciones (ayuno o alimentación).

Normalmente, las recomendaciones composición de la comida identificados en la sección 7.4.3.2 debe ser empleado en estudios en condiciones posprandiales. La composición exacta de la comida puede depender de la dieta y costumbres locales.

Para los estudios llevados a cabo con productos de liberación inmediata puede haber situaciones en las que sea necesario administrar una comida predosis con un contenido calórico/ grasa diferente a lo descrito en la sección 7.4.3.2 debe ser empleado en estudios en condiciones posprandiales. La composición exacta de la comida puede depender de la dieta y costumbres locales.

Para los estudios llevados a cabo con productos de liberación inmediata puede haber situaciones en las que sea necesario administrar una comida predosis con un contenido calórico/ grasa diferente a lo descrito en la sección 4.3.2. La comida de prueba debe ser consumida 30 minutos antes de la administración del medicamento en evaluación.

B.2.4.4.2. Formulaciones de liberación modificada.

Para las formulaciones de liberación modificada, además de un estudio llevado a cabo en condiciones de ayuno, se necesitan estudios para evaluar el efecto de los alimentos, con el fin de asegurar que la interacción entre las condiciones variables en el tracto gastrointestinal y las formulaciones de productos no producen un impacto

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

diferencial entre el desempeño del producto multifuente y el producto de comparación. La presencia de alimentos puede afectar el rendimiento del producto por influir en la liberación del IFA de la formulación y por causar cambios fisiológicos en el tracto GI. Una preocupación importante con respecto a los productos de liberación modificada es la posibilidad de que los alimentos pueden desencadenar una liberación repentina y brusca del IFA que lleva a "dose dumping" o liberación abrupta.

En estos casos, el objetivo es seleccionar una comida que desafíe la solidez de la nueva formulación multifuente frente a los efectos prandiales sobre la biodisponibilidad (BD). Para lograr esto, se emplea una comida que ocasione la máxima perturbación al tracto GI en relación con el estado de ayuno. Se recomienda por ejemplo, una comida con alto contenido de grasa (aproximadamente 50% del contenido calórico total de la comida) o alta en calorías (aproximadamente 800 a 1.000 kilocalorías). La comida seleccionada debe tener en cuenta las costumbres y la dieta local. El desglose calórico de la comida empleada debe ser proporcionado en el informe del estudio.

El sujeto debe empezar a comer 30 minutos antes de la administración del medicamento y terminar la comida antes de recibir el producto.

B.2.4.5. Período de lavado.

El intervalo entre las dosis (período de lavado) de cada formulación debe ser lo suficientemente largo para permitir la eliminación de la totalidad de la dosis anterior del cuerpo. El período de lavado debe ser el mismo para todos los sujetos y, normalmente, debería ser más de cinco veces la vida media del IFA. En algunas situaciones se debería considerar la posibilidad de ampliar este periodo, por ejemplo, si se producen metabolitos activos con vidas medias más prolongadas o si la velocidad de eliminación del IFA tiene una alta variabilidad entre los sujetos.

En este segundo caso, un período de lavado más largo debe ser considerado para permitir la eliminación en sujetos con tasas de eliminación más bajas. Justo antes de la administración del tratamiento durante el segundo período de estudio, se recogen muestras de sangre y se analizan para determinar la concentración del IFA o sus metabolitos. El período mínimo de lavado debe ser de siete días a menos que se justifique un período más corto si el IFA tiene una vida media corta. El período de lavado puede estimarse a partir de las concentraciones predosis del IFA en el segundo período de estudio y la concentración encontrada debe ser inferior a 5% de la Cmax observada.

B.2.4.6. Tiempos de muestreo.

Las muestras de sangre deben tomarse con una frecuencia suficiente para evaluar la Cmax, AUC y otros parámetros. Los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de Cmax, 2 puntos alrededor de la Cmáx y 3 o 4 puntos en la fase de eliminación. En consecuencia, serán necesarios al

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

menos siete puntos de muestreo para la estimación de los parámetros farmacocinéticos necesarios.

Para la mayoría de IFAs el número de muestras necesarias será mayor para compensar diferencias entre sujetos en la absorción y la velocidad de eliminación y de este modo permitir la determinación precisa de la concentración máxima de la IFA en la sangre (Cmax) y la velocidad de eliminación en todos los sujetos. En general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-8 pueda ser determinado, pero generalmente no es necesario tomar muestras por más de 72 horas. La duración exacta de la recogida de muestras depende de la naturaleza del IFA y la función de entrada de la forma de dosificación administrada.

B.2.4. 7. Recolección de muestras.

En circunstancias normales la sangre debe ser el fluido biológico muestreado para medir las concentraciones del IFA. En la mayoría de los casos, el IFA o sus metabolitos son determinados en suero o plasma. Si no es posible medir el IFA en la sangre, plasma o suero, el IFA se excreta sin cambios en la orina y existe una relación proporcional entre las concentraciones en plasma y orina, la orina puede ser muestreada con el propósito de estimar la exposición. El volumen de cada muestra de orina debe ser medido inmediatamente después de la recolección, y las medidas deben ser incluidas en el informe. El número de muestras debe ser suficiente para permitir la estimación de los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el uso exclusivo de los datos de excreción de orina se debe evitar, ya que no permite la estimación de la tmax y la concentración máxima. Sangre, plasma, suero y muestras de orina deben ser procesados y almacenados en condiciones que han demostrado no causar la degradación de los analitos. Los detalles de estas condiciones deben ser incluidos en el informe de validación analítica (ver sección 7 .5). La metodología de recogida de muestras se debe especificar en el protocolo de estudio.

B.2.4.8. Parámetros a ser evaluados.

En estudios de biodisponibilidad (BD), la forma y el área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo se utilizan principalmente para evaluar la tasa (Cmax, tmax) y la extensión (AUC) de la exposición. Los puntos de muestreo deben ser elegidos de tal manera que la concentración frente al perfil de tiempo esté suficientemente definido para permitir el cálculo de los parámetros pertinentes. Para los estudios de dosis única, los siguientes parámetros deben ser medidos o calculados:

-- Área bajo la curva de concentración-tiempo en sangre, plasma o suero desde tiempo cero hasta el tiempo t (AUCO-t), donde tes el último punto de muestreo con una concentración medible del IFA en la formulación evaluada. El método de cálculo de los valores de AUC se debe especificar. Los métodos no compartimentales se deben

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

utilizar para los cálculos farmacocinéticos en los estudios de bioequivalencia (BE);

-- Cmax es la concentración máxima que representa la exposición pico del IFA (o metabolito) en el plasma, suero o sangre total entera.

Por lo general, AUCO-t y Cm ax se consideran los parámetros más pertinentes para la evaluación de la bioequivalencia (BE). Además, se recomienda que se estimen los siguientes parámetros:

-- El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (A UC 0-8), que representa la exposición total, donde AUC 0-8 = AUC 0-t + clast /Ke; Clast es la última concentración medible de analito y Ke es la constante de velocidad de eliminación terminal o calculado de acuerdo con un método apropiado.

-- tmax es el tiempo después de la administración del PFT en la que Cmax se observa.

Para obtener información adicional de los parámetros de eliminación se pueden calcular:

t 1 /2: es la vida media en el plasma (suero, sangre completa).

Para los estudios de dosis múltiples realizados con productos de liberación modificada, se deben calcular los siguientes parámetros:

-- AUCT es AUC en uno de los intervalos de dosificación (T) en estado estacionario.

-- Cmax.

-- Cmin (Ctau) es la concentración al final de un intervalo de dosificación.

-- fluctuación pico-valle es la diferencia porcentual entre Cmax y Cmin.

Cuando los mecanismos de liberación de los productos farmacéuticos se vuelven más complejos, por ejemplo, productos con una liberación inmediata y un componente de liberación modificada, pueden ser necesarios parámetros adicionales, tales como medidas parciales de AUC para asegurar la bioequivalencia (BE) de dos productos.

Cuando se utilizan muestras de orina, la recuperación urinaria acumulativa (Ae) y la tasa máxima de excreción urinaria se emplean en lugar de AUC y Cmax.

B.2.4.9. Estudios de metabolitos.

Generalmente la evaluación de la bioequivalencia (BE) se basará en la medida de

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

concentración del IFA liberado de la forma farmacéutica, en lugar de determinar concentraciones del metabolito. El perfil de concentración vs tiempo del IFA es más sensible a cambios en el desempeño de la formulación que el de un metabolito ya que este último es más un reflejo de su formación y de los procesos de distribución y eliminación.

En casos raros puede ser necesario medir las concentraciones de un metabolito activo primario en lugar de las del IFA si las concentraciones del IFA son demasiado bajas para permitir una medición analítica fiable en sangre, plasma o suero durante un período adecuado de tiempo, o cuando el compuesto original es inestable en la matriz biológica.

Es importante decidir de antemano y registrar en el protocolo del estudio, cuáles entidades químicas se analizarán (IFA o metabolito) en las muestras, e identificar el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar bioequivalencia (BE).

Hay que tener en cuenta que la medición de un analito, IFA o metabolito, conlleva el riesgo de cometer un error tipo-1 (riesgo del consumidor) para mantener el nivel del 5%. Sin embargo, si la selección de uno o más analitos se realiza retrospectivamente como determinante de bioequivalencia (BE), entonces los riesgos tanto para el consumidor como para el productor cambian (9), por tanto el analito cuyos datos se utilizarán para evaluar la bioequivalencia (BE) no se puede cambiar de forma retrospectiva. Al medir los metabolitos activos, el lavado del periodo y los tiempos de muestreo puede necesitar ser ajustado para permitir la caracterización adecuada del perfil farmacocinético del metabolito.

B.2.4.10. Determinación de enantiómeros individuales.

Un ensayo no estereoselectivo es aceptable para la mayoría de los estudios de bioequivalencia (BE). Un ensayo estereoespecífico para la medición de los enantiómeros individuales se debe emplear cuando los enantiómeros exhiben propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes y la exposición de los enantiómeros, estimado por su relación AUC o la relación de Cmax, cambia cuando hay un cambio en la velocidad de absorción.

B.2.5. Cuantificación del ingrediente farmacéutico activo.

Para la medición de concentraciones del compuesto y/o metabolitos activos en matrices biológicas, tales como suero, plasma, sangre y orina, el método bioanalítico aplicado debe estar bien caracterizado, totalmente validado y documentado a un nivel satisfactorio con el fin de producir resultados fiables.

La validación de los métodos bioanalíticos y el análisis de las muestras sometidas a los ensayos clínicos en seres humanos deben realizarse siguiendo los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y las

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

disposiciones vigentes emitidas por autoridades reguladoras de referencia sobre el tema de la validación de métodos bioanalíticos.

Deben ser empleados los principios y procedimientos actuales para la validación de métodos bioanalíticos y el análisis de muestras de estudio.

Las características principales de un método bioanalítico que son esenciales para garantizar la aceptabilidad del desempeño y la fiabilidad de los resultados analíticos son:

-- Selectividad.

-- Límite inferior de cuantificación.

-- La función de respuesta y el rango de calibración (desempeño de la curva de calibración).

-- Exactitud.

-- Precisión.

-- Efecto de la matriz.

-- Estabilidad del analito(s) en la matriz biológica.

-- Estabilidad del analito(s) y del patrón interno en las soluciones stock y de trabajo, y en las muestras durante todo el período de almacenamiento y las condiciones de procesamiento.

En general:

-- El método analítico debe ser capaz de diferenciar el analito(s) de interés y, si es empleado, el estándar interno (IS), de los componentes endógenos en la matriz u otros componentes en la muestra.

-- El límite inferior de cuantificación (LLOQ), siendo la concentración más baja de analito en una muestra, debe ser estimado para demostrar que el analito a esta concentración se puede cuantificar de manera fiable, con una exactitud y precisión aceptables.

-- La respuesta del instrumento con respecto a la concentración del analito debe ser establecida y evaluada en un rango de concentraciones determinada. La curva de calibración se debe preparar en la misma matriz de las muestras de los sujetos; esta matriz blanco debe ser enriquecida con concentraciones conocidas del analito. La curva de calibración debe estar constituida por una muestra blanco, una muestra cero

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

y entre 6 y 8 muestras que cubran el rango esperado.

-- Se debe evaluar la precisión y la exactitud intraensayo e interensayo en muestras enriquecidas con cantidades conocidas de analito, las muestras de control de calidad QC, a un mínimo de tres concentraciones diferentes.

-- Cuando se utilizan métodos de espectrometría de masas el efecto matriz debe ser evaluado.

-- La estabilidad del analito en la solución madre y en la matriz debe ser evaluada en cada paso de la preparación y el análisis de la muestra, y considerar las condiciones de almacenamiento utilizadas.

-- Cuando hay más de un analito presente en las muestras de los sujetos, se recomienda demostrar la estabilidad de los analitos en la matriz en presencia de los otros analitos en condiciones estándar, tales como las pruebas de congelación descongelación, almacenamiento a corto y largo plazo a temperatura ambiente, almacenamiento a largo plazo en condiciones de congelación.

-- Cuando se realizan cambios en un método analítico que ya ha sido validado, podría ser aceptable una validación parcial, dependiendo de la naturaleza de los cambios implementados.

-- Una validación cruzada es necesaria cuando los datos se obtienen por diferentes métodos dentro y entre estudios, o cuando los datos se obtienen dentro de un estudio realizado por diferentes laboratorios que aplican el mismo método.

-- El análisis de las muestras debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico. Antes del inicio del análisis de las muestras de los sujetos, el desempeño del método bioanalítico debe haber sido verificado.

-- Los estándares de calibración y control de calidad deben ser procesados de una manera idéntica y al mismo tiempo que las muestras de los sujetos del mismo ensayo.

-- Las razones de reanálisis, reinyección y la reintegración de las muestras de los sujetos deben ser predefinidos en el protocolo, el plan de estudios o procedimientos operativos estándar - POE. La reinyección de una serie completa o de muestras estándar de calibración individuales o muestras de control de calidad simplemente porque la calibración o QC fracasaron, sin ninguna causa analítica identificada, se considera inaceptable. Para los estudios de bioequivalencia (BE), el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados de dicho estudio.

-- En el análisis de las muestras de los sujetos, la precisión y la exactitud del método

deben ser confirmados por reanálisis en una corrida analítica realizada en un día diferente (incurred samples reanalysis ISR). ISR debe realizarse para cada ensayo de bioequivalencia (BE). La extensión de las pruebas debe basarse en un conocimiento profundo del método analítico y del analito utilizado. –

Las muestras provenientes de un sujeto en todos los períodos deben ser analizados en la misma serie de análisis, si es posible.

Los procedimientos de validación, metodología y criterios de aceptación deben ser especificados en el protocolo de análisis y/o el POE. Todos los experimentos usados para soportar la solicitud y sacar conclusiones acerca de la validez del método deben ser descritos en el informe de la validación del método.

Los resultados de la determinación de la muestra se deben describir en el informe analítico, junto con la calibración y los resultados de la muestra de control de calidad, reinyecciones y reintegraciones (si existen) y un número representativo de cromatogramas de muestra.

B.2.6. Análisis estadístico.

La principal preocupación en la evaluación de bioequivalencia (BE) es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia. El análisis estadístico de la prueba de bioequivalencia (BE) debe demostrar que es poco probable que existan diferencias clínicamente significativas entre la biodisponibilidad (BD) del producto multifuente y del producto de referencia. Los procedimientos estadísticos deben ser especificados en el protocolo antes de que comience la etapa de recogida de datos.

B.2. 7. Rangos de aceptación

B.2.7.1 Relación AUC 0-t

El intervalo de confianza del 90% para esta medida de la biodisponibilidad (BD) relativa debe estar dentro de un rango de bioequivalencia (BE) de 80,00 a 125,00%. Si el IFA posee un índice terapéutico estrecho (NTI) el rango de aceptación de bioequivalencia (BE) debe restringirse de 90,00 a 111, 11 %.

El mismo criterio se aplica al parámetro AUCT en estudios de dosis múltiples y para AUC parciales cuando sean necesarias para la realización de ensayos comparativos de un producto de liberación modificada.

B.2.7.2. Relación de Cmax

Para los datos de concentración máxima, el límite de aceptación de 80,00 a 125,00% se debe aplicar al intervalo de confianza del 90% para la relación de medias de Cmax. Sin embargo, esta medida de la biodisponibilidad (BD) relativa es inherentemente más

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

variable que, por ejemplo, la relación de AUC, y en ciertos casos esta variabilidad puede hacer demostrar que la bioequivalencia (BE) sea un desafío. Vea la sección 7 .9.3 para obtener información sobre una aproximación para demostrar la bioequivalencia (BE) cuando la variabilidad intraindividual para Cmax es alta. Si el IFA posee un índice terapéutico estrecho, puede ser necesario restringir a 90,00 a 111, 11 %, el rango de aceptación de bioequivalencia (BE).

El mismo criterio se aplica a los parámetros de Cmax y Ctau en estudios de dosis múltiple.

B.2. 7.3. Diferencia para tmax

La evaluación estadística de tmax solo tiene sentido si hay información clínicamente relevante de que el IFA tiene un inicio de acción rápido, o si existe preocupación sobre los efectos adversos. En tal caso, se debe realizar la comparación de los datos de la mediana y el rango de cada producto. Para otros parámetros farmacocinéticos se aplican las mismas consideraciones que se describen arriba.

B.2.8. Informe de resultados.

El informe de un estudio de bioequivalencia (BE) debe realizarse según el Anexo I de la presente Normativa.

B.2.9. Estudios de equivalencia farmacodinámicos.

Los estudios en voluntarios sanos o pacientes utilizando mediciones farmacodinámicas pueden utilizarse para establecer la equivalencia entre dos productos farmacéuticos cuando el enfoque farmacocinético no es factible. Estudios de equivalencia farmacodinámicos pueden llegar a ser necesarios si el análisis cuantitativo del IFA y/o metabolito(s) en sangre, suero, plasma u orina no se puede hacer con la precisión y sensibilidad suficientes; sin embargo, esto es muy poco probable teniendo en cuenta la tecnología actual. Además, se requieren estudios de equivalencia farmacodinámicos en seres humanos si las mediciones de las concentraciones del IFA no se pueden utilizar como sustitutos de los puntos finales para la demostración de la eficacia y seguridad del producto farmacéutico particular, como es el caso de los productos farmacéuticos diseñados para actuar localmente. Sin embargo, los estudios sobre la disponibilidad local basados en estudios farmacocinéticos solos o en combinación con estudios de disolución in vitro están siendo considerados como sustitutos de los puntos finales para la demostración de calidad biofarmacéutica equivalente y liberación en el sitio de acción de algunos productos que actúan a nivel local. Además, también se requieren estudios de bioequivalencia (BE) con el fin de demostrar la exposición sistémica equivalente para los propósitos de seguridad.

B.3. ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA IN VITRO. PRUEBAS DE EQUIVALENCIA IN VITRO EN EL CONTEXTO DEL SISTEMA DE CLASIFICACIÓN

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

BIOFARMACEUTICO.

B.3.1. Sistema de clasificación biofarmacéutica.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica se basa en la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal del fármaco. Permite clasificar el ingrediente farmacéutico activo en cuatro categorías:

-- Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad.

-- Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad.

-- Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad.

-- Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad.

La combinación de los resultados de disolución y un examen crítico de los excipientes del producto farmacéutico con estas dos propiedades del IFA son los cuatro factores principales que rigen la tasa y grado de absorción del IFA en las preparaciones sólidas de liberación inmediata (21). Con base en sus propiedades de disolución, las formas de dosificación de liberación inmediata pueden ser clasificadas como de disolución "muy rápida", "rápida", o "No rápida".

Sobre la base de la solubilidad y permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo, la naturaleza de los excipientes y las características de disolución de la formulación farmacéutica, el enfoque según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ofrece la posibilidad de eximir al producto de la necesidad de comprobar la bioequivalencia (BE) farmacocinética in vivo de ciertas categorías de medicamentos de liberación inmediata. PFT orales que contienen un IFA que posee un índice terapéutico estrecho, no son elegibles para un bioexención basada en el enfoque de BCS.

B.3.1.1. Alta solubilidad

Un IFA se considera altamente soluble cuando la dosis más alta de una formulación farmacéutica sólida de administración por vía oral (según lo determinado por la autoridad reguladora competente, normalmente definida por el producto de referencia), es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH de 1.2 a 6.8. El perfil de solubilidad vs. pH del IFA debe determinarse a 37 ± 1o C en medios acuosos. Se recomienda un mínimo de tres determinaciones repetidas de solubilidad a cada condición de pH. Si esto no es posible, deberá justificarse con base en la linealidad farmacocinética.

B.3.1.2. Alta permeabilidad

Un IFA se considera altamente permeable cuando el grado de absorción en seres

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

humanos es 85% o más sobre la base de una determinación del balance de masa o en comparación con una dosis intravenosa de referencia. Idealmente, el estudio de balance de masas o comparación con una dosis intravenosa de referencia se llevarán a cabo a la misma dosis que la utilizada para la clasificación de solubilidad. Si esto no es posible, deberá justificarse con base en la linealidad farmacocinética.

B.3.2. Determinación de las características de disolución de productos de fuentes múltiples en la consideración de un bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica (bes).

Para la exención de un estudio de bioequivalencia (BE) in vivo para un producto de liberación inmediata, el producto multifuente debe exhibir características muy rápidas o rápidas de disolución in vitro, dependiendo de las propiedades de BCS del IFA. Los datos in vitro también deben demostrar la similitud de perfiles de disolución entre los productos de fuentes múltiples y de comparación.

B.3.2.1. Ifas de disolución muy rápida.

Un producto multifuente se considera que es de disolución muy rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada del IFA se disuelve en 15 minutos a 37 ± 1 oC usando un aparato de paleta a 7 5 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 mi o menos en cada uno de los siguientes medios:

-- PH 1,2 solución de HCI o tampón.

-- Un tampón de acetato pH 4,5.

-- Un tampón de fosfato pH 6,8.

Se recomiendan tampones farmacopeicos (por ejemplo Ph.Int.) para su uso en estos tres valores de pH. Los tensioactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el producto farmacéutico contiene gelatina (por ejemplo, cápsulas o comprimidos oblongos) debido a la posibilidad de entrecruzamiento (Véase también la sección 10.2, perfiles de disolución comparativos.)

B.3.2.2. Ifas de disolución rápida.

Un producto multifuente se considera que es de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad declarada de la IFA se disuelve en 30 minutos a 37 ± 1 oC usando un aparato de paleta a 75 rpm o un aparato de canastilla a 100 rpm en un volumen de 900 mi o menos en cada uno de los siguientes medios:

-- pH 1,2 solución de HCI o tampón.

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181

-- pH 4,5 tampón de acetato.

-- pH 6,8 tampón de fosfato.

Los tensioactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Se pueden utilizar enzimas (pepsina a pH 1,2 y pancreatina a pH 6.8) si el producto farmacéutico contiene gelatina (por ejemplo, cápsulas o comprimidos oblongos) debido a la posibilidad de entrecruzamiento.

B.3.3. Calificación para una bioexención basada en el sistema de clasificación biofarmacéutica bes.

Un bioexención basada en el BCS considera:

a) La solubilidad y la permeabilidad intestinal del IFA (ver sección 10.1);

b) La similitud de los perfiles de disolución de los productos de fuentes múltiples y de comparación en medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8 (véase más adelante);

c) Los excipientes utilizados en la formulación (véase más adelante);

d) Los riesgos de una decisión de bioexención incorrecta en términos del índice terapéutico e indicaciones clínicas para el IFA.

Solo cuando hay una relación beneficio-riesgo aceptable en términos de salud pública se pueden aplicar métodos in vitro como los descritos en esta sección, como una prueba de la equivalencia del producto.

ANEXO C
(normativo)

Listado priorizado de los principios activos que requieren demostración de equivalencia terapéutica

Fuente: Listado de principios activos que requieren demostración de Bioequivalencia, publicados por El Salvador y Costa Rica

Nota: La Dirección de Farmacia actualizará una vez al año el listado vigente de productos sujetos a demostración de equivalencia terapéutica, el cual se publicará de manera oficial.

-ÚLTIMA LÍNEA

Fuente: http://www.leybook.com/doc/27181