



DIARIO OFICIAL



DIRECTOR: *Edgard Antonio Mendoza Castro*

TOMO N° 408

SAN SALVADOR, VIERNES 18 DE SEPTIEMBRE DE 2015

NUMERO 170

La Dirección de la Imprenta Nacional hace del conocimiento que toda publicación en el Diario Oficial se procesa por transcripción directa y fiel del original, por consiguiente la institución no se hace responsable por transcripciones cuyos originales lleguen en forma ilegible y/o defectuosa y son de exclusiva responsabilidad de la persona o institución que los presentó. (Arts. 21, 22 y 23 Reglamento de la Imprenta Nacional).

S U M A R I O

ORGANO LEGISLATIVO

Decretos Nos. 98 y 102.- Se establecen límites entre los municipios de Ahuachapán y Atiquizaya y entre los municipios de Ahuachapán y Juayúa, todos de los departamentos de Ahuachapán y Sonsonate.

4-18

Acuerdos Nos. 210 y 211.- Se dan por recibidos los Informes de Labores de la Procuraduría General de la República y de la Procuraduría para la Defensa de los Derechos Humanos.

19-20

ORGANO EJECUTIVO

MINISTERIO DE ECONOMÍA

RAMO DE ECONOMÍA

Acuerdo No. 753.- Se otorgan beneficios de la Ley General de Asociaciones Cooperativas a la Asociación Cooperativa de Ahorro, Crédito, Consumo y Comercialización del Mercado de la Zona Franca El Pedregal, de Responsabilidad Limitada.

21-22

Acuerdo No. 1192.- Se autoriza a la sociedad Energía Orgánica, Sociedad Anónima de Capital Variable, la construcción de la "Estación de Servicio Energor Salvador del Mundo", ubicada en el municipio de San Salvador.

22-23

MINISTERIO DE EDUCACIÓN

RAMO DE EDUCACIÓN

Acuerdo No. 15-0560.- Se reconoce a la señora Dolores Isabel Figueroa Sigüenza, como persona autorizada por el Ministerio de Educación para brindar servicios educativos a través del centro educativo privado "Liceo Altavista Juan Coto", ubicado en el municipio de Ilopango.

24

Acuerdos Nos. 15-1050 y 15-1091.- Reconocimiento de estudios académicos.

25-26

Acuerdos Nos. 15-1143 y 15-1200.- Se delegan funciones a los licenciados José Ernesto Velado del Cid y José Augusto Hernández González.

26-27

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Acuerdo No. 20

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Santa Tecla, 14 de Septiembre de 2015

Este día se ha emitido Acuerdo del Director Nacional que literalmente dice:

Tipo de Acuerdo: Publicación de Reglamento Técnico Salvadoreño

Considerando:

- I. Que el Art. 69 de la Constitución determina que El Estado proveerá los recursos necesarios e indispensables para el control permanente de la calidad de los productos químicos, farmacéuticos y veterinarios, por medio de organismos de vigilancia.
- II. Que mediante Decreto Legislativo N° 1008, de fecha veintidós de febrero de dos mil doce, publicado en el Diario Oficial N° 43, Tomo N° 394, del dos de marzo del mismo año, se emitió la Ley de Medicamentos, la cual tiene como objeto garantizar la institucionalidad que permita asegurar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos para la población.
- III. Que de acuerdo a lo prescrito en la Ley de Creación del Sistema Salvadoreño para la calidad, en cumplimiento de lo estipulado en el artículo 16, romano II, literal a) el Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, posee dentro de sus facultades devolver los reglamentos técnicos con su visto bueno, de acuerdo a los periodos establecidos por la Organización Mundial de Comercio, como requisito de publicación a la institución responsable de elaborar los respectivos Reglamentos Técnicos.
- IV. Que mediante Acuerdo número cero uno punto quince, de la sesión ordinaria número uno, de fecha ocho de enero del presente año, se encomienda al Director Nacional, en nombre de los delegados de esta Dirección a ejercer la Representación Legal de la Dirección Nacional de Medicamentos.

- V. Que con la finalidad de garantizar la seguridad, eficacia de medicamentos multiorigen, es indispensable emitir un Reglamento en la materia que establezca los requisitos para demostrar su Bioequivalencia e intercambiabilidad.

POR TANTO: en uso de sus facultades legales,

ACUERDA emitir el Reglamento Técnico Salvadoreño de:

REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO RTS 11.02.01:15 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD.

**REGLAMENTO TÉCNICO
SALVADOREÑO**

RTS 11.02.01:15

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD**

Correspondencia: Este Reglamento Técnico Salvadoreño tiene correspondencia parcial con la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.

ICS 11.120.01

RTS 11.02.01:15

Editado por el Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, ubicado en 1ª Calle Poniente, Final 41 Av. Norte, N° 18 San Salvador, Col. Flor Blanca. San Salvador, El Salvador. Teléfono (503) 2590-5323 y (503) 2590-5335. Correo electrónico: consultasreglamento@osartec.gob.sv

Derechos Reservados.

INFORME

Los Comités Nacionales de Reglamentación Técnica conformados en el Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, son las instancias encargadas de la elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Defensoría del Consumidor y sector Académico Universitario.

Con el fin de garantizar un consenso nacional e internacional, los proyectos elaborados por los Comités Nacionales de Reglamentación Técnica se someten a un periodo de consulta pública nacional y notificación internacional, durante el cual cualquier persona puede formular observaciones.

El estudio elaborado fue aprobado como RTS 11.02.01:15 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. BIOEQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD, por el Comité Nacional de Reglamentación Técnica. La oficialización del Reglamento conlleva el Acuerdo Ejecutivo del Ministerio correspondiente de su vigilancia y aplicación.

Este Reglamento Técnico Salvadoreño está sujeto a permanente revisión con el objeto de que responda en todo momento a las necesidades y exigencias de la técnica moderna.

	CONTENIDO	PÁG.
1.	OBJETO	1
2.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
3.	DEFINICIONES	1
4.	ABREVIATURAS	3
5.	ESPECIFICACIONES TÉCNICAS	3
6.	DISPOSICIONES FINALES	12
7.	DOCUMENTOS DE REFERENCIA	12
8.	VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN	13
9.	VIGENCIA	13

DIARIO OFICIAL SOLO PARA CONSULTA
NO TIENE VALIDEZ LEGAL

1. OBJETO

Establecer los requisitos para demostrar la Bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Aplica a los medicamentos que requieren demostrar su equivalencia terapéutica que soliciten registro sanitario o cuenten con registro sanitario ante la Dirección Nacional de Medicamentos.

3. DEFINICIONES

- 3.1. **Alternativa Farmacéutica:** productos que se administran por la misma vía, contienen la misma dosis molar del fármaco(s) o sustancia(s) activa(s) que pueden diferir en la forma farmacéutica (tabletas o cápsulas), en la forma química del fármaco o sustancia activa (diferentes sales, diferentes ésteres) o en ambas y que cumplen con las especificaciones establecidas en los libros oficiales de acuerdo al RTCA de PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO, en su edición vigente.
- 3.2. **Biodisponibilidad:** proporción de fármaco que se adsorbe después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
- 3.3. **Bioequivalencia:** relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.
- 3.4. **Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** estandar 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 de integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.
- 3.5. **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, integros y de calidad.
- 3.6. **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.
- 3.7. **Equivalente Farmacéutico:** medicamento que contiene idénticas cantidades de los mismos principios activos del producto al que es equivalente, la misma sal o éster del principio activo, en idénticas formas farmacéuticas, pero que puede o no contener los mismos excipientes. En consecuencia, dos equivalentes farmacéuticos pueden mostrar diferentes biodisponibilidades, magnitudes y perfiles temporales de sus actividades farmacológicas.

- 3.8. Equivalente Terapéutico:** equivalente farmacéutico que ha demostrado bioequivalencia y que al producir un efecto terapéutico similar que el producto de referencia, se puede intercambiar con él.
- 3.9. 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.
- 3.10. Medicamento de prueba:** medicamento proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de un tamaño menor, siempre y cuando el equipo, el método de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven, que cumple con los estándares de calidad oficiales.
- 3.11. Medicamento de referencia:** medicamento que se utiliza como comparativo para establecer la bioequivalencia e intercambiabilidad. Su determinación está normada en el presente Reglamento Técnico.
- 3.12. Medicamento Genérico:** medicamento que se registra y emplea con la Denominación Común Internacional del principio activo y que demuestre ser bioequivalente al medicamento de referencia.
- 3.13. Medicamento Genérico Intercambiable:** medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto comparador y puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica.
- 3.14. Medicamento 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.
- 3.15. Medicamento Multiorigen (MOD):** producto que es equivalente farmacéutico y puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.
- 3.16. Perfiles de disolución:** determinación experimental comparativa de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
- 3.17. Protocolo:** documento que describe el objetivo(s), justificación, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, organización de un estudio, la forma en que se cumplirá con los requerimientos regulatorios y, en su caso, las enmiendas correspondientes.
- 3.18. 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.

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

3.20. 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.

3.21. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB): marco científico para clasificar los ingredientes farmacéuticos activos, sobre la base de su solubilidad en agua y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina la disolución del producto farmacéutico, el SCB tiene en cuenta los tres factores principales que rigen la velocidad y extensión de absorción de los fármacos de las preparaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, administradas por vía oral: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal.

3.22. Organización de Investigación Contratada (OIC): Compañías, Centros, Instituciones, Universidades, Unidades Clínicas o Laboratorios que proporcionan al patrocinador experiencia, recurso humano, infraestructura, etc., para conducir o ejecutar parte o la totalidad de los estudios de biodisponibilidad o Bioequivalencia.

4. ABREVIATURAS

- 4.1. AOAC: Asociación Oficial de Químicos Analistas, Association of Official Analytical Chemist (por sus siglas en inglés)
- 4.2. BPC: Buenas Prácticas Clínicas
- 4.3. BPL: Buenas Prácticas de Laboratorio
- 4.4. BPM: Buenas Prácticas de Manufactura
- 4.5. DNM: Dirección Nacional de Medicamentos
- 4.6. MOD: Medicamento Multiorigen
- 4.7. OIC: Organización de Investigación Contratada
- 4.8. RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano
- 4.9. SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

5. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

5.1. LINEAMIENTOS PARA LA EXIGENCIA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

5.1.1 Cumplimiento de las BPM emitidas por la Autoridad competente

Será requisito fundamental que los medicamentos genéricos y multiorigen en su fabricación cumplan las BPM vigentes en el país de origen, antes del otorgamiento del certificado de Bioequivalencia.

5.1.2 De los resultados de estudios de Bioequivalencia e intercambiabilidad

Los resultados de estudios de Bioequivalencia “in vivo” o los perfiles de disolución deberán ser presentados a la DNM al momento de la solicitud del registro sanitario de los medicamentos genéricos o multiorigen que contengan en su formulación uno o más de los principios activos incluidos en el listado de los que requieren demostrar bioequivalencia y para los productos ya registrados según lo indicado en el numeral 6.1 de este Reglamento Técnico.

5.1.3 Productos farmacéuticos que no requieren demostrar bioequivalencia

5.1.3.1 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.

5.1.3.2 Producto farmacéuticamente equivalente en forma de solución para administración oral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración 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.

5.1.3.3 Producto farmacéuticamente equivalente en forma de polvo para reconstitución como una solución y la cual cumple uno de los criterios (5.1.3.1 y 5.1.3.2)

5.1.3.4 Equivalente farmacéutico en forma de gas.

5.1.3.5 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.

5.1.3.6 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.

5.1.3.7 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.

5.1.3.8 Para los numerales 5.1.3.5 al 5.1.3.7, se requiere que se 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, se requiere que se lleve a cabo estudios “in vivo” o “in vitro” para demostrar que las diferencias en los excipientes no afectan el desempeño del producto.

5.1.3.9 Los productos multiorigen de administración oral y liberación convencional podrán optar a bioexención de los estudios “in vivo” si están formulados con principios activos clasificados de acuerdo al SCB en sus clases I y III, y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo.

5.1.3.9.1 También podrán optar a bioexención las diferentes concentraciones de un mismo producto, siempre y cuando esté demostrada la bioequivalencia para una de ellas, documenten proporcionalidad de la formulación en las diferentes concentraciones y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo.

5.1.3.9.2 Los productos de solubilidad alta (85% o más del principio activo se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos) no requieren demostración de similitud en el perfil de disolución comparativo.

5.1.3 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.

5.1.4 De los centros autorizados

Los titulares de los registros afectos a demostración de Bioequivalencia podrán realizar los estudios en centros nacionales que cuenten con las autorizaciones correspondientes u otros centros que pueden ser aceptados, que correspondan a aquellos autorizados por la autoridad reguladora nacional del país de origen o reconocidos por la autoridad reguladora en el país de origen.

5.2 ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

5.2.1 Estudio “in vivo”.

Un estudio in vivo en voluntarios sanos en el cual se mida un efecto farmacológico agudo apropiado que resulte de la acción del medicamento o la parte activa de él, o cuando corresponda, de sus metabolitos activos, en función del tiempo, cuando tal efecto pueda medirse con suficiente exactitud, sensibilidad y reproducibilidad. Este método se podrá aplicar para fármacos de acción sistémica, sólo cuando no se puedan aplicar procedimientos adecuados que permitan cuantificar con precisión el fármaco en sangre total, plasma, suero, orina u otro fluido biológico de importancia que refleje la absorción y eliminación del principio activo del cuerpo humano, respectivamente.

5.2.2 Estudio de biodisponibilidad comparativa.

Un estudio de biodisponibilidad comparativa en voluntarios sanos o pacientes cuando así se requiera por el tipo de medicamentos, en el cual se determine la concentración del principio activo o de la fracción terapéuticamente activa, y cuando corresponda de los metabolitos activos, en función del tiempo, en la sangre, el plasma, el suero, la orina u en otro fluido biológico apropiado luego de la administración de una dosis única y equivalente molar del medicamento de prueba y de referencia. Este procedimiento es únicamente aplicable a formas farmacéuticas destinadas a liberar el principio activo desde la forma farmacéutica y absorberse desde el sitio de administración para alcanzar el torrente circulatorio para su distribución sistémica en el cuerpo. En el caso de tratarse de estudios que deben realizarse en pacientes, deberá establecerse la justificación técnica en el protocolo clínico para estudio de Bioequivalencia.

5.2.3 Perfil de disolución.

Perfil de disolución, que haya sido correlacionado cuantitativamente y sea predictivo de la biodisponibilidad en humanos.

5.3 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE REQUIEREN DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA.

5.3.1 Estudios “in vivo”.

Los productos farmacéuticos administrados por vía oral, con acción sistémica deberán demostrar su bioequivalencia a través de estudios “in vivo”, siempre que reúnan al menos una de las características establecidas en los numerales 5.3.3.1 al 5.3.3.5 de este Reglamento Técnico.

5.3.1.1 Del principio activo

La DNM elaborará la lista de los principios activos que serán clasificados según SCB y los criterios de riesgo sanitario definidos en este Reglamento Técnico.

5.3.1.2 Características.

El principio activo presenta:

- a) Farmacocinética compleja debido a absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico).
- b) Ventana de absorción a nivel del tubo intestinal, es decir, su absorción en sitio específico.
- c) Eliminación presistémica o metabolismo de primer paso hepático elevado (>70%).
- d) 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.

- e) Inestabilidad fisico-química.
- f) Variaciones metaestables del estado sólido, por ejemplo, presencia de polimorfos, solvatos y complejos.
- g) Principios activos de baja solubilidad acuosa.

5.3.1.3 Problemas de biodisponibilidad.

Exista evidencia documentada en la bibliografía internacional de que el principio activo posee problemas de biodisponibilidad, para lo cual se debe considerar a aquellos fármacos de estructura química y formulación similar.

5.3.1.4 Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada.

Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada (prolongada, retardada, etc.), diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico.

5.3.1.5 Productos farmacéuticos formulados en asociaciones fijas.

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.

5.3.2 Estudios “in vitro”

Los productos farmacéuticos administrados por vía oral, con acción sistémica deberán demostrar su bioequivalencia a través de estudios “in vitro”, siempre que reúnan al menos una de las características establecidas en los numerales 5.3.2.1 al 5.3.2.4 de este Reglamento Técnico.

5.3.2.1 De las formas farmacéuticas.

Productos formulados en formas farmacéuticas sólidas orales y con patrones de rápida o muy rápida liberación-disolución.

5.3.2.2 Principios activos que cumplen con criterios internacionales.

Productos formulados con principios activos que pertenecen a la clase I o III del SCB

5.3.2.3 Productos formulados en diferentes potencias

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).

Los productos cumplen los requisitos de estudios "in vitro" descritos para estudios de 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 de las diferentes concentraciones es equivalente en liberación al lote, con el que se realizó el estudio de bioequivalencia, por tanto no es un requisito que el estudio requiera el empleo de varios medios de disolución tamponado sino aquel que sea más discriminativo para establecer la similitud.

5.3.2.4 Productos aprobados como Bioequivalentes

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) Cambios significativos en los excipientes (tipo y/o cantidad) de productos farmacéuticos que hayan demostrado bioequivalencia por medio de estudios comparativos de cinética de disolución, siempre que no se altere la disolución rápida del producto y las dos versiones exhiban similares perfiles de disolución.
- d) 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.

5.4 LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS.

5.4.1 La DNM actualizará una vez al año el listado de principios activos a los que se les exigirá Bioequivalencia, el cual se publicará de manera oficial estableciendo el tipo de estudios que debe presentar.

5.4.2 La selección del producto de referencia será definido por la DNM utilizando uno de los siguientes criterios en orden excluyente:

- a) 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, comercializado y disponible en el país, en su defecto;
- b) Producto innovador con fabricante alternativo que haya mostrado su bioequivalencia y disponible en el mercado regional, en su defecto;
- c) Producto utilizado como referencia en países con alta vigilancia sanitaria y disponible en la región, en su defecto;
- d) Producto con el Registro Sanitario más antiguo que no haya tenido reportes de fallas terapéuticas o reacciones adversas graves, no descritas, debidamente documentadas.

5.5 RECONOCIMIENTO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO INTERCAMBIABLE

5.5.1 Se podrá aceptar el certificado de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad o copia certificada emitido por autoridades regulatorias de referencia, en que se certifique que el producto en cuestión es bioequivalente con el producto de referencia establecido.

5.5.2 En el caso que el producto de referencia establecido por la DNM 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.

5.5.3 Declaración jurada emitida por el profesional responsable del producto, 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.

5.6 CRITERIOS Y REQUISITOS DE LOS CENTROS QUE REALICEN ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

5.6.1 Organizaciones de Investigación Contratadas (OIC)

Las OIC pueden ser contratadas por el patrocinador para realizar algunas o todas las responsabilidades del patrocinador durante el estudio según la guía establecida en el numeral 6.1.b

5.6.2 Requisitos de la OIC

Para realizar los estudios de biodisponibilidad, las OIC deberán reunir todos los requisitos señalados para las Unidades Clínicas en los numerales 5.6.3 y en la Guía mencionada en el numeral 6.1.b de este Reglamento Técnico y siguientes, y las demás disposiciones aplicables del Reglamento Técnico.

5.6.3 Requisitos Generales de las Unidades Clínicas

5.6.3.1 Las Unidades Clínicas deben estar autorizada por la autoridad competente del país de realización del estudio, en el caso de El Salvador es el Consejo Superior de Salud Pública.

5.6.3.2 Para realizar la etapa clínica de los estudios de biodisponibilidad, se deberá cumplir la guía sobre estudios clínicos y a los requisitos establecidos en el presente Reglamento Técnico.

5.6.3.3 Toda investigación en seres humanos se debe conducir con estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, los principios éticos contenidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki y otras disposiciones o guías aplicables en materia de investigación biomédica en seres humanos. El protocolo de investigación debe ser aprobado por un Comité de Ética, incluyendo el formulario de consentimiento informado en que se dé a conocer a los voluntarios las características del medicamento, su uso y sus posibles efectos secundarios.

5.6.3.4 Los estudios de bioequivalencia se deben realizar en seres humanos voluntarios, adultos, sanos, de 18 años o más, a menos que por razones de seguridad sea necesario incluir pacientes. En todo caso, no se deben realizar investigaciones innecesarias en seres humanos, ni se deben incluir mujeres embarazadas.

5.6.4 De la Estructura y la Infraestructura de las Unidades Clínicas.

5.6.4.1 La Unidad Clínica debe contar con una estructura organizacional que permita asegurar la confiabilidad y seguridad de la información generada durante el curso del estudio. La infraestructura y los recursos humanos y materiales deben certificar que la institución cumple con los requerimientos básicos para que se desarrolle el estudio propuesto y que el sitio donde se realice el estudio es adecuado para conducirlo en forma segura y eficiente.

5.6.4.2 Los centros de estudio podrán ser auditados para corroborar el cumplimiento de lo establecido en protocolos y procedimientos operativos según la guía para estudios clínicos.

5.6.5 De los Procedimientos Operativos Estándar y la instrumentación.

5.6.5.1 Las Unidades Clínicas deben contar con los Procedimientos Operativos Estándares y la instrumentación necesaria para cumplir el protocolo del estudio en forma apropiada.

5.6.5.2 Los exámenes clínicos a los sujetos deben ser realizados en laboratorios clínicos autorizados y acreditados, que cumplan con Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico.

5.6.6 Instalaciones de las Unidades Clínicas.

Las unidades clínicas deben disponer de los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos del estudio en su fase clínica. La unidad deberá disponer de los servicios médicos adecuados, que permitan atender apropiadamente una situación de emergencia.

5.6.7 Auditoría del Estudio

La autoridad competente podrá efectuar auditorías consistentes en, la fiscalización sistemática e independiente de las actividades y documentos generados durante la ejecución del estudio con el fin de determinar si las actividades se realizaron, documentaron e informaron de acuerdo con el protocolo, los procedimientos operativos estándares, las BPC, y la normativa vigente, para asegurar la veracidad y confiabilidad de los resultados según la guía de estudios clínicos.

5.6.8 Auditorías del Patrocinador.

El patrocinador, si lo estima necesario, puede efectuar una auditoría del lugar donde se realiza el estudio. Al término de la auditoría el patrocinador contactará al investigador principal para coordinar y asegurar que se efectúen las acciones correctivas apropiadas, para cada observación hecha en la auditoría.

5.6.9 Inspecciones de la Autoridad Sanitaria.

La DNM, podrá verificar todas las etapas de la realización del estudio de bioequivalencia, que haya sido presentado para cumplir requisitos regulatorios. Una vez presentado el informe final podrá realizar las consultas necesarias para cumplir los requisitos regulatorios.

5.6.10 Del periodo para realizar la auditoría.

Los estudios podrán ser auditados en el momento que éstos se ejecuten de manera de corroborar el cumplimiento de lo establecido en protocolos y procedimientos operativos.

5.6.11 Incentivos e indemnizaciones

5.6.11.1 Se puede entregar incentivos monetarios a los participantes, por el tiempo que deben invertir en su participación y los gastos en que puedan incurrir como transporte y otros.

5.6.11.2 El monto de los pagos debe asegurar que éstos no persuadan a los sujetos a correr riesgos innecesarios o a ofrecerse como voluntarios en forma irreflexiva.

5.6.12 De la aprobación de los pagos.

El Comité de Ética determinará si el monto establecido cumple este requisito. Todos los pagos, reembolsos y servicios médicos que se proporcione a los participantes en un estudio deben ser aprobados por el mismo.

6. DISPOSICIONES FINALES

6.1. De los listados y guías.

Una vez aprobado y entre en vigencia este Reglamento Técnico la autoridad competente tendrá un plazo de tres meses para revisar, publicar y recibir observaciones de los siguientes documentos:

- a) Listado vigente de productos sujetos a demostración de equivalencia; y
- b) Guía para el desarrollo de Estudios de Bioequivalencia.
- c) Guía de informe final y modificaciones posteriores al registro en materia de equivalencia terapéutica.
- d) Guía de Laboratorios Analíticos acreditados para realización de Estudios de Intercambiabilidad.

6.2. De la aprobación de los estudios de intercambiabilidad

Los estudios de intercambiabilidad presentados a la DNM que cumplan con los requisitos establecidos en el presente Reglamento y sus guías, se les extenderá la autorización respectiva.

6.3. Transitorio

6.3.1. Los productos que ya cuenten con registro sanitario y estudios de intercambiabilidad deben presentarlos a la entrada en vigencia de este Reglamento Técnico para su evaluación y autorización.

6.3.2. En el caso de productos que al momento no cuenten con estudios de intercambiabilidad los presentarán al renovar su registro sanitario o en un plazo de 5 años a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento Técnico, en todo caso se hará uso del mayor de ellos.

7. DOCUMENTOS DE REFERENCIA.

- OPS/OMS Red PARF Documento Técnico N°8. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, Marco para la Ejecución de los Requisitos de Equivalencia para los Productos Farmacéuticos. Junio 2011.
- ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Consejo de Salubridad General, Publicación Diario Oficial México D.F., lunes 28 de julio de 2014.
- Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas

Orales. Sección de Biofarmacia. Sub departamento de Seguridad Departamento de Control Nacional Instituto de Salud Pública de Chile, Año 2007.

- Lineamientos de una Normativa Común en Bioequivalencia de Medicamentos en Centroamérica y Rep. Dominicana, Autor: Alexis Aceituno, Instituto de Salud Pública de Chile. Marzo 2014.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- Oficio N°. S00/ 1586 /2013, COFEPRIS, Lineamientos Para los Casos en los que no existe correspondencia con el Medicamento Alopático de Referencia Indicado como tal, por la Secretaria de Salud, México D.F., 2013.

8. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

8.1. La vigilancia y verificación del cumplimiento de este Reglamento Técnico Salvadoreño le corresponde a la Dirección Nacional de Medicamentos de conformidad con las atribuciones establecidas en su legislación.

8.2. Para las sanciones relativas al incumplimiento de este Reglamento Técnico, se sujetará a la Legislación vigente.

9. VIGENCIA

Este Reglamento Técnico entrará en vigencia a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

COMUNIQUESE.

DR. JOSE VICENTE COTO UGARTE
DIRECTOR NACIONAL DE MEDICAMENTOS



(Registro No. F069029)