

Artículo 5.- Los actos y documentos firmados de conformidad con este Resolución, deberán indicar inmediatamente, bajo la firma del funcionario delegado, la fecha y número de la Resolución y Gaceta Oficial donde haya sido publicada la delegación según lo establece el artículo 42 de la Ley Orgánica de la Administración Pública.

Artículo 6.- Se deroga cualquier Resolución que colide con la presente.

Artículo 7.- La presente Resolución entrará en vigencia a partir de su publicación en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela.

COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE

FRANCISCO ARMADA PEREZ
MINISTRO DE SALUD

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

MINISTERIO DE SALUD.

NÚMERO 10 DE AGO. DEL 2006
212 195ª Y 146ª

RESOLUCIÓN

En ejercicio de las atribuciones que me confiere el Decreto N° 3263 de fecha 20 de noviembre de 2004, publicado en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela 38.070 de fecha 22 de noviembre de 2004 y de conformidad con lo dispuesto en los artículos 63 y 76 ordinales 2° y 8° de la Ley Orgánica de la Administración Pública en concordancia con el artículo 5 de la Ley Orgánica de Salud.

CONSIDERANDO

Que la Constitución reconoce la salud como un derecho social fundamental.

CONSIDERANDO.

"Que el Ministerio de Salud a través de la Contraloría Sanitaria comprende: El registro, análisis, inspección, vigilancia y control sobre los procesos de producción almacenamiento, comercialización, transporte y expendio de bienes de uso y consumo humano"

CONSIDERANDO.

"Que el Ministerio de Salud a través de la Contraloría Sanitaria garantizará los requisitos para el uso y consumo humano de los medicamentos y de cualesquiera otros bienes de uso y productos de consumo humano"

CONSIDERANDO.

"Que es un deber del Ministerio de Salud establecer un sistema de Aseguramiento que garantice la calidad de los bienes de uso, consumo y aplicación humana, ya sean nacionales o importados, en sus etapas de fabricación, distribución, tenencia, dispensación y expendio en todo el territorio nacional".

CONSIDERANDO.

"Que es un deber ineludible del Estado a través del Ministerio de Salud, vigilar los establecimientos donde se expendan bienes de uso, consumo y aplicación humana, con el fin de garantizar el cumplimiento de las normativas vigentes"

RESUELVE

Artículo 1: Se dictan las siguientes:

NORMAS VENEZOLANAS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

1.- Requisitos de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

a) Toda solicitud de registro de un producto farmacéutico, debe incluir alguno de los siguientes datos:

a.1) **Producto Nuevo Categoría A:** Evidencia que demuestre la biodisponibilidad del producto o información que permita obviar la presentación de dicha evidencia. Cuando la formulación introducida a registro sea distinta a la utilizada en los estudios clínicos, se deberá presentar evidencias de bioequivalencia o la información que permita obviarla.

a.2) **Producto Nuevo Categoría B:** Evidencia o información solicitada en el punto a.1) de esta sección, que demuestre la biodisponibilidad y/o bioequivalencia del producto.

a.3) **Producto Conocido:** Evidencia que demuestre o información que permita inferir que el producto es bioequivalente al producto de referencia correspondiente, cuando existan indicadores de problema existentes o potenciales de biodisponibilidad/bioequivalencia.

A los fines de esta Norma, se considera producto de referencia al innovador que originalmente fue registrado en Venezuela y que según el actual proceso de registro sanitario fue clasificado como Producto Nuevo Categoría A.

b) Los Productos aprobados oficialmente, tendrán que presentar evidencias de bioequivalencia o información que permita obviar dicha evidencia, cuando se presente al menos una de las siguientes condiciones debidamente documentada y demostrada:

- Falla Terapéutica
- Bioequivalencia basada en los estudios especificados en el punto 3.a.
- Toxicidad o reacciones adversas severas, no conocidas.
- Cambios sustanciales o mayores en el proceso de manufactura y/o formulación. La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, oída la opinión del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", emitirá pautas que regulen éstos cambios.

A los fines de esta Norma, se considera Falla Terapéutica toda aquella notificación oficial en la que se demuestre que con la administración de un medicamento no se logre el efecto terapéutico en el paciente o grupos de pacientes, a la(s) dosis adecuada(s), con el cumplimiento de la prescripción bajo las condiciones y restricciones de uso oficialmente aprobadas por el Ministerio de Salud en la especie humana, con fines profilácticos, diagnósticos, terapéuticos o para modificar una función fisiológica.

c) En ambos casos (1.a y 1.b), los lapsos para la evaluación y aprobación de tales evidencias, por parte del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" y de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, serán los mismos a los establecidos según se trate de un producto en proceso de registro sanitario, Categoría A, B, C, o que ya se encuentre aprobado (producto control).

2.- Criterios que permiten obviar la presentación de evidencias de biodisponibilidad/bioequivalencia in vivo.

a) La biodisponibilidad/bioequivalencia de un producto se considera implícita, cuando contiene el o los mismos principios activos en la misma concentración que el producto de referencia y cumple con alguno de los siguientes criterios:

a.1) Solución acuosa exclusivamente para uso inyectable que contiene excipientes conocidos para la forma farmacéutica, compatibles con el principio activo.

a.2) Solución, elixir, tintura, cápsula blanda (con el principio activo disuelto) u otras soluciones de uso oral, en la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, que contienen excipientes aprobados que no afecten la absorción del o de los principios activos.

a.3) Polvo o granulado para ser reconstituido en forma de solución parenteral u oral, que cumple con los criterios de los puntos a.1 o a.2 de esta sección.

a.4) Gas para inhalación.

a.5) Producto tópico sin efecto sistémico (incluyendo los productos para diagnóstico), que contiene excipientes aprobados para la forma farmacéutica que sean compatibles con el principio activo.

a.6) Productos idéntico (fórmula, contenido por unidad posológica, proceso de manufactura y especificaciones), a otro ya aprobado que cumplió con la normativa de biodisponibilidad/bioequivalencia.

b) La biodisponibilidad/bioequivalencia puede ser demostrada in vitro, si el producto:

b.1) Demuestra que cumple con prueba(s) in vitro que ha(n) sido adecuadamente correlacionada(s) con datos in vivo.

b.2) Se corresponde con el punto 2.a.6 excepto en el contenido por unidad posológica manteniendo la proporción principio activo/excipiente y no es de liberación modificada.

b.3) Presenta cambios menores en su proceso de manufactura o su formulación y se prevé que esto no altera su bioequivalencia. La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, oída la opinión del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", emitirá pautas que regulen éstos cambios.

b.4) Presenta información publicada y actualizada de una fuente de información técnica - científica reconocida oficialmente, acerca de datos emanados de estudios realizados y/o que tomen en cuenta los adelantos en materia de farmacocinética y de la clasificación biofarmacéutica de los medicamentos, donde se demuestre que pueden ser aplicados al mismo.

3.- Indicadores de problemas existentes o potenciales de bioequivalencia.

Los indicadores señalados a continuación sugieren una alta probabilidad de diferencias no aceptables en los parámetros de bioequivalencia, con respecto al producto de referencia. Los productos farmacéuticos que presenten alguno de estos indicadores deberán demostrar su bioequivalencia, salvo justificación fundamentada. Los indicadores pueden ser:

a) Evidencia debidamente sustentada que:

a.1) La eficacia, tolerancia y/o seguridad no es clínicamente comparable con la del producto de referencia.

a.2) Experimentalmente se haya demostrado bioequivalencia con el producto de referencia.

a.3) La bioequivalencia tendría consecuencias que pongan en riesgo de forma aguda la vida del paciente (reacciones adversas o falla terapéutica)

a.4) El empleo del producto requiere de una titulación (valoración sanguínea) y monitoreo clínico del paciente.

a.5) El producto presenta un valor menor a dos (2) en su índice y/o rango terapéutico.

a.6) El producto es de acción tópica y/o local y requiere presentar evidencias de parámetros que garanticen ausencia de absorción sistémica clínicamente significativa, o en los casos que para la administración del producto sea limitante la funcionalidad de dispositivos específicos de dosificación.

b) alguna de las siguientes características físico-químicas del principio activo:

b.1) Baja solubilidad en agua ($< 5 \text{ mg/ml}$).

b.2) La disolución en el estómago es crítica para la absorción y el volumen requerido para disolver la dosis recomendada excede significativamente el volumen de los fluidos gástricos ($> 1,5 \text{ ml/kg}$ de peso de la población a la que está destinada).

b.3) Lenta velocidad de disolución ($< 50\%$ e 30 min.), según alguno de los procedimientos descritos en textos oficiales.

b.4) Tamaño de la partícula como factor limitante de la absorción.

b.5) Formas estructurales (polimorfos, estero-isómeros, solvatos, complejos y modificaciones cristalinas) que difieren en su disolución y afectan la absorción.

c) alguna de las siguientes características farmacocinéticas del principio activo:

c.1) La absorción ocurre en un segmento particular del tracto gastrointestinal.

c.2) La biodisponibilidad es baja ($F < 0,3$), independientemente de la forma farmacéutica.

c.3) Sufre metabolismo de primer paso (intestinal, hepático, etc.) $\geq 70\%$.

c.4) Es rápidamente metabolizado o excretado, y su efectividad requiere de una rápida disolución y absorción.

c.5) Es inestable en un sector específico del tracto gastrointestinal y por ello requiere recubrimiento/formulación especial.

c.6) La cinética de eliminación dentro del rango terapéutico es dependiente de la dosis (cinética no lineal).

d) alguna de las siguientes características de la forma farmacéutica:

d.1) Su cinética de disolución difiere significativamente de la del producto de referencia, utilizando alguna metodología disponible en textos oficiales.

d.2) Es una forma sólida cuya proporción Excipiente: Principio Activo es > 5 .

d.3) Contiene excipiente(s) que interfiere(n) con la absorción del principio activo.

d.4) Es de administración tópica para acción sistémica.

4.- Bases para la demostración de biodisponibilidad / bioequivalencia In vivo.

a) Biodisponibilidad.

a.1) Se evalúa la biodisponibilidad in vivo de un producto de acción sistémica, no intravenoso, al estudiar los parámetros farmacocinéticos del principio activo (y/o metabolitos activos) administrado bajo una forma farmacéutica y vía de administración determinada, y comparando estos con los de un material de referencia.

a.2) El material de referencia utilizado debe ser una solución acuosa de la sustancia activa químicamente pura y caracterizada, administrada por vía intravenosa, oral o por la vía propuesta para el producto, siguiendo este orden de prioridad. En su defecto, se puede utilizar otra forma farmacéutica debidamente justificada y previamente validada.

b) Bioequivalencia.

b.1) A los efectos de esta Norma, la bioequivalencia deberá ser demostrada entre aquellos productos equivalentes farmacéuticos o aquellos que difieren en su sal, éster o complejo, o en su vía de administración y el producto de referencia (definido en el punto 4 b.4 de esta sección).

b.2) Se considera que existe bioequivalencia entre el producto en evaluación y el producto de referencia cuando, administrados en igualdad de dosis molares (únicas o múltiples) y condiciones experimentales, no hay diferencias significativas en su velocidad promedio de absorción y grado de disponibilidad, determinados por la comparación de parámetros cuantificables (concentración plasmática del principio activo, tasas de excreción urinaria, efectos farmacológicos, etc.), según proceda.

b.3) Se considera que un producto en evaluación que difiere del producto de referencia en su velocidad promedio de absorción pero no en su grado de disponibilidad, es bioequivalente siempre que esta diferencia sea intencional y no sea esencial para alcanzar concentraciones efectivas en su uso crónico y se considere médicamente insignificante para ese producto en particular. En este caso, esta información debe ser declarada al gremio médico.

b.4) Los productos de referencia apropiados para estudios de bioequivalencia serán los siguientes:

b.4.1) Para Productos Nuevos Categoría A, con una formulación que no fue la utilizada en los estudios clínicos de eficacia y seguridad, la referencia apropiada será la formulación farmacéutica utilizada en dichos estudios clínicos.

b.4.2) Para Producto Nuevos Categoría B y Conocidos, se considera producto de referencia al innovador que originalmente fue registrado en Venezuela y que según el actual proceso de registro sanitario fue clasificado como Producto Nuevo Categoría A.

c) Los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia deben utilizar técnicas estadísticas apropiadas para detectar diferencias en los parámetros farmacocinéticos, que no sean atribuibles a la variabilidad de los sujetos.

5.- Tipos de evidencias aceptables para demostrar biodisponibilidad/bioequivalencia.

a) Estudios farmacocinéticos en humanos:

a.1) Definición: Son aquellos en los que se determina la concentración del principio activo y/o metabolito activo (si aplica) en sangre total, suero o plasma en función del tiempo, y se calculan parámetros tales como área bajo la curva (ABC), concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) y tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) entre otros, con la finalidad de demostrar la relación entre los niveles sanguíneos y la vía de administración, la dosis y la forma farmacéutica administrada.

Estos estudios también podrán efectuarse en otros fluidos biológicos aceptables, siempre que éstos sean reflejo fiel y demostrable del comportamiento del principio activo (y/o su metabolito activo, si aplica) en la circulación sistémica. Estos estudios son particularmente aplicables a las formas farmacéuticas con principio(s) activo(s) administrados para ejercer un efecto sistémico.

En el caso de productos administrados para obtener un efecto localizado en un órgano específico y que sigan un proceso de distribución en el sitio de aplicación, el estudio farmacocinético deberá demostrar el comportamiento del principio activo en los compartimientos del órgano, así como la ausencia de absorción sistémica significativa.

a.2) Objetivos: Estos estudios se pueden realizar para cubrir los objetivos fundamentales siguientes:

a.2.1) Describir el comportamiento de un principio activo nuevo en una forma farmacéutica determinada, su interacción con las vías de ingreso al organismo y luego de haber ingresado (Estudios de Biodisponibilidad).

a.2.2) Demostrar la similitud del comportamiento farmacocinético de dos productos farmacéuticos, con el los mismos principios activos (Estudios de Bioequivalencia).

a.3) Diseño:

a.3.1) Deberá ser aleatorio, comparativo, doble ciego y preferiblemente cruzado, entre la formulación a ser evaluada y la de referencia.

a.3.2) En los diseño cruzados debe haber un periodo de lavado adecuado ≥ 5 vidas medias del principio y/o del metabolito activo) entre la fase de administración del producto en evaluación y la del producto en evaluación y la del producto o sustancia de referencia.

Como alternativa sin periodo de lavado en diseños de dosis múltiple, los sujetos son dosificados con una de las dos formas farmacéuticas y en el estado estable se sustituye la forma farmacéutica original por la otra forma a ser evaluada.

a.3.3) En caso de que, justificadamente, no sea posible utilizar el diseño cruzado, éste podrá ser sustituido por uno de los grupos paralelos.

a.3.4) Igualmente, si no pudiese utilizarse el diseño doble-cego, éste podrá ser sustituido por uno ciego simple debidamente controlado y justificado.

a.4) Sujetos:

a.4.1) El método de selección debe tratar de establecer la mayor homogeneidad posible de la muestra, de forma de reducir la selección de voluntarios sanos como sujetos del estudio, a menos que el principio activo produzca efectos adversos, farmacológicos o riesgos conocidos considerados como inaceptables, en cuyo caso, se podrán sustituir por pacientes con patología(s) dentro de las indicaciones propuestas para el producto.

a.4.2) Establecimiento de criterios, controles y parámetros:

- Claros criterios de inclusión y exclusión de los sujetos.
- Control de variables relevantes tales como régimen alimenticio, medicamentos concomitantes, etc.
- Parámetros clínicos y paraclínicos apropiados que permitan clasificar a los sujetos según su sexo, edad, peso y otras características específicas. Idealmente y siempre que sea posible, se recomienda sujetos de cualquier sexo, a menos que el riesgo para la mujer en edad reproductiva sea considerado inaceptable, edades entre 18 y 55 años, con peso dentro del rango normal de acuerdo a las tablas demográficas aceptadas, sin historia de abuso de drogas o alcohol, y preferiblemente no fumadores.
- Monitoreo de parámetros clínicos que permitan registrar apropiadamente la aparición de eventos adversos, toxicidad o cualquier condición intercurrente y las medidas terapéuticas que fuesen necesarias.

a.4.3) Tamaño de la muestra:

Debe ser igual o mayor a la cantidad mínima de sujetos requeridos por el diseño estadístico seleccionado, determinado por el error de la variancia asociado a los parámetros primarios estudiados, con un nivel mínimo de significación de 0,05; con una desviación del producto de referencia que sea compatible con la bioequivalencia, seguridad y eficacia, y calculado con la metodología correspondiente (fórmulas de distribución muestral). En ningún caso el número total de individuos que completaron el estudio podrá ser menor 12.

a.5) Datos del producto en evaluación:

- Identificación de la forma farmacéutica a ser evaluada (tabletas, cápsulas, suspensión).
- Concentración (contenido por unidad posológica).
- Tipo de derivado (sal, éster, complejos).
- Fabricante.
- Dosis y vía de administración.
- N° de lote.
- Certificado de análisis del producto.

Si al suministrar el estudio no se incluye el N° de lote y el Certificado de análisis del producto, y dicho estudio fue realizado bajo la reglamentación vigente para Buenas Prácticas de Investigación Clínica, los faltantes podrán ser sustituidos por un certificado emitido por las autoridades sanitarias del país donde se realizó el estudio, que confirme que dicho estudio fue conducido bajo su autorización y en cumplimiento de su reglamentación de Buenas Prácticas de Investigación Clínica.

a.6) Datos del producto de referencia:

El producto de referencia debe cumplir con todos y cada uno de los apartes señalados en el punto anterior (5.a.5) para el producto en evaluación.

a.7) Muestra biológica:

a.7.1) El tipo de muestra debe corresponder a la metodología analítica, diseño seleccionado y al patrón cinético seguido por el principio activo.

a.7.2) Tiempo de toma de las muestras:

Los intervalos entre las tomas de las muestras y el tiempo total de las tomas, debe permitir una estimación adecuada de C_{max} , T_{max} y debe extenderse por un período suficiente que cubra al menos un 80% del ABC 0- ∞ . En caso de estudios de dosis múltiples, además de lo anteriormente descrito, la toma de las muestras debe incluir un período de muestreo adicional, luego de alcanzar el estado estable, que permita realizar una comparación objetiva entre el comportamiento farmacocinético de una dosis única y el de la misma dosis en el estado estable.

a.7.3) Manejo de la muestra:

Se debe indicar el tratamiento de las muestras evaluadas y su conservación.

a.8) Esquema de dosificación: Programado de acuerdo a su indicación, uso clínico (agudo o crónico), etc., uso de dosis única o múltiple, vía de administración, condiciones de ayuno o dieta.

a.9) Metodología analítica: La metodología analítica utilizada para cuantificar y discriminar el o los principios activos y/o sus metabolitos activos (si aplica), debe ser claramente definida con respecto a sensibilidad, especificidad, linealidad, recuperación, límites de detección y cuantificación, exactitud, precisión y reproducibilidad (intra-días, inter-días e inter-laboratorios).

a.10) Método estadístico:

a.10.1) Para ensayos de Bioequivalencia:

Debe estar basado en una prueba de dos colas demostrando equivalencia de $\pm 20\%$ o en dos pruebas de una sola cola, una demostrando equivalencia mayor al 80% y otra, con equivalencia menor al 125%. En ambas alternativas, el nivel de significación será de 0,05.

Para ABC y C_{max} se acepta hasta un rango de 80-125% para intervalos de confianza del 90%.

El valor de T_{max} será determinante en aquellos casos en los que se requiera una rápida absorción o efecto, o cuando la velocidad de absorción esté relacionada con la aparición de efectos adversos y se acepta un rango de 80-120% para intervalos de confianza del 90%.

En caso de principios activos con rango terapéutico estrecho, el margen de aceptación de las variaciones del ABC será más reducido y determinado individualmente.

a.10.2) Para ensayos de Biodisponibilidad:

Estos estudios deberán utilizar el o los métodos estadísticos que mejor se adapten a su diseño experimental, debiendo ser justificados individualmente.

a.11) Parámetros a ser evaluados: Los parámetros farmacocinéticos a ser evaluados dependerán del principio activo, de la vía de administración y de la forma farmacéutica utilizada. Sin embargo, los estudios deberán incluir parámetros generales clásicos:

a.11.1) ABC y perfil de la curva de concentración plasmática del principio del principio activo (y/o metabolito activo), o perfil acumulativo y tasa de excreción renal (si aplica) del principio activo (y/o metabolito activo). Este perfil debe ser adecuadamente definido para permitir el cálculo de otros parámetros relevantes.

a.11.2) En la mayoría de los casos se requerirá estimar parámetros farmacocinéticos como ABC 0- ∞ , ABC 0-t, $t_{1/2}$, C_{max} , T_{max} u otros, según sea el caso. El método de cálculo de dichos parámetros debe estar especificado.

a.11.3) En caso de estudios de dosis múltiples, se deben incluir parámetros adicionales específicos como porcentaje de máxima fluctuación, ABC t1-t2.

a.11.4) Los estudios realizados con formas farmacéuticas de liberación modificada, deberán permitir obtener información especialmente importante para dicha forma farmacéutica, tal como el tiempo medio de residencia, dosis convencionales que sustituya, etc.

b) Estudios farmacodinámicos en humanos:

b.1) Definición: Son aquellos en los que, utilizando seres humanos, se determina un efecto farmacológico específico (sea o no una actividad terapéutica del producto) que tiene estrecha relación con la dosis administrada.

b.2) Objetivos: Sustituir a los ensayos farmacocinéticos de bioequivalencia cuando se pueda obtener una estimación adecuada de la curva dosis-respuesta con el producto en evaluación y para ello debe existir un efecto farmacodinámico que pueda ser utilizado como indicador del comportamiento cinético del principio activo y cumplir con condiciones, características y principios éticos que permitan la realización del estudio.

Estos estudios tienen especial aplicación cuando no se pueda determinar adecuadamente la concentración sanguínea del o de los principios activos y/o su metabolitos, o cuando la concentración del o de los principios activos tiene escasa correlación con el efecto obtenido de eficacia y/o seguridad.

b.3) Sujetos y Diseño:

b.3.1) Los sujetos deben seleccionarse de acuerdo a estrictos criterios señalados en el protocolo del estudio, a los que se les realizará una prueba preliminar a fin de descartar los que no respondan adecuadamente. Si el efecto a ser determinado fuese susceptible de presentar un importante efecto placebo, el diseño debe incluir una fase o grupo con placebo, por lo que constará de un mínimo de tres fases o grupos.

b.3.2) El diseño deberá ser aleatorio, comparativo, doble ciego y preferiblemente cruzado, entre la formulación a ser evaluada y la de referencia, tal como se señala en el punto 5.a.3 de los estudios farmacocinéticos.

b.3.3) En caso de que no sea posible utilizar el diseño antes mencionado, el diseño cruzado puede ser sustituido por uno de los grupos paralelos y el diseño doble ciego por uno simple ciego (ver el punto 5.a.3) pero que incluya uno o más evaluadores que no participen directamente en el resto del estudio y se deben tomar las previsiones adecuadas para que los resultados reportados por el o los investigadores sean ciegos para dichos evaluadores.

b.4) Formas Farmacéuticas y Dosificación:

b.4.1) Las formas farmacéuticas a ser utilizadas deben cumplir con lo señalado en los puntos 5.a.5 y 5.a.6 de los estudios farmacocinéticos.

b.4.2) En el caso de que el diseño requiera la utilización de un grupo o fase con placebo, se deberá indicar la forma farmacéutica correspondiente a éste con los datos que apliquen.

b.4.3) El esquema de dosificación del principio activo debe generar una curva dosis-respuesta que permita establecer posibles diferencias en el efecto inducido entre el producto evaluado y el de referencia y si fuese el caso, entre éstos y el placebo.

b.5) Efecto Farmacológico y/o Terapéutico:

b.5.1) La respuesta seleccionada debe permitir la caracterización de una curva dosis-respuesta, es decir, la correlación entre la dosis administrada y la intensidad del efecto farmacodinámico.

b.5.2) El efecto farmacológico y/o terapéutico a ser medido debe tener relación directa con la eficacia y/o seguridad del principio activo. En caso de realizarse en pacientes, el diseño del estudio debe tomar en cuenta la posibilidad de variaciones debido a la evolución natural de la enfermedad.

b.5.3) Los equipos de medición a ser utilizados deben haber sido validados en su función de medida y deben generar un registro que sea almacenable y reanalizable. Si por la características del efecto no fuese posible obtener un registro permanente, éste debe ser determinado mediante el uso de escalas análogo-visuales u otro tipo de medición que se adecue a la variable evaluada y registrado manualmente, debiendo ajustarse adecuadamente a la metodología estadística.

b.6) Metodología analítica:

b.6.1) Debe describirse detalladamente el método analítico a utilizar.

b.6.2) La metodología analítica debe haber sido validada adecuadamente (precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad).

b.6.3) Cuando el efecto se comporte como variable continua, éste se debe describir en forma similar a lo exigido en los estudios farmacocinéticos, según aplique (Ej., efecto y tiempo máximo, duración dosis única vs. Dosis en estado estable). En cualquier caso, la selección de los parámetros debe justificarse adecuadamente.

b.6.4) El método estadístico deberá seguir principios similares a los señalados en el punto 5.a.10 de los ensayos farmacocinéticos. En caso de efectos y/o principios activos que presenten variaciones muy estrechas, muy amplias o asimétricas, los límites estadísticos de equivalencia deberán ser ajustados individualmente, según el caso.

c) Estudios Clínicos de Eficacia y Seguridad:

c.1) Definición: Son aquellos en los que, utilizando pacientes, se determina el o los efectos clínico-terapéuticos de eficacia y de seguridad de un producto farmacéutico.

c.2) Objetivos: Permitir la comparación de eficacia y seguridad del producto en evaluación contra el de referencia, en aquellos casos en los que no existe correlación entre la farmacocinética del principio activo y su efecto terapéutico. Estos estudios pueden sustituir a los ensayos farmacocinéticos y farmacodinámicos de bioequivalencia cuando el efecto del principio activo sólo pueda ser determinado por un punto final terapéutico y de seguridad, el cual no es aplicable para un ensayo farmacodinámico y cumplan con las condiciones, características y principios éticos que permitan la realización del estudio.

c.3) Sujetos:

c.3.1) Los sujetos seleccionados, sólo podrán ser pacientes que presenten la patología que permita evaluar el producto en estudio, en la o las indicaciones aprobadas para el principio activo.

c.3.2) Independientemente de la condición de los pacientes, éstos necesariamente deberán ser manejados de acuerdo a las Normas y regulaciones ético-legales vigentes.

c.4) Puntos Finales:

c.4.1) Los puntos finales son los criterios y/o parámetros clínicos de evaluación que caracterizan directamente la intensidad y evolución del efecto terapéutico y de seguridad del principio activo.

c.4.2) En la medida de lo posible, se deben seleccionar puntos finales que permitan diferenciar los márgenes adecuados tanto de eficacia como de seguridad.

c.4.3) El perfil de efectos secundarios del principio activo no podrá ser utilizado para determinar la bioequivalencia, pero sí podrá ser indicativo de una bioequivalencia.

c.5) Diseño Estadístico y Aceptación de bioequivalencia:

c.5.1) La Selección del diseño y el intervalo de confianza deberán justificarse individualmente en todos los casos, tratando de ajustarse a diseños ciegos de grupos paralelos, con pruebas a dos colas e intervalos de confianza del 95%.

c.5.2) En caso de que el punto final seleccionado sólo permita determinar si el producto evaluado tiene un efecto menor que el de referencia, el diseño estadístico se realizará siguiendo un modelo con intervalo de confianza para una sola cola.

c.5.3) Si fuese necesario se debe incluir un placebo siguiendo lo señalado en los puntos 5.a.5 y 5.a.6 de los estudios farmacocinéticos.

c.5.4) El rango de aceptación de bioequivalencia dependerá de la enfermedad estudiada, de las condiciones clínicas de los sujetos, del punto final seleccionado, etc., debiendo ajustarse al diseño estadístico.

La Junta Revisora de Productos Farmacéuticos, oída la opinión del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", elaborará el manual o guía de funcionamiento y certificación oficial de los centros especializados para la realización de los estudios de BD/BE.

d) Estudios de Disolución in vitro:

d.1) Definición: Son aquellos ensayos que permiten determinar in vitro la cantidad y velocidad de principio activo que se solubiliza a partir de una forma farmacéutica.

d.2) Objetivos: Dentro del contexto de este capítulo, los estudios de disolución in vitro, se utilizarán para determinar bioequivalencia demostrando la similitud de las cinéticas de disolución de un producto contra el producto de referencia. Debido a las limitaciones asociadas a su uso como única fuente de documentación de bioequivalencia, su aplicación para este propósito deberá limitarse a principios activos en suspensión y formas farmacéuticas sólidas orales de liberación convencional con alta permeabilidad, cuyo único factor limitante del comportamiento farmacocinético sea su disolución y que no posean alguno de los indicadores señalados en los puntos 3.a y 3.c de esta Norma. Para las formas farmacéuticas en suspensión sólo se aceptará la metodología descrita en el punto 5.d.4.1.

d.3) Diseño:

d.3.1) La evaluación deberá realizarse mediante la obtención de curva que permitan determinar la evolución completa de la disolución a partir de la forma farmacéutica utilizada. El parámetro a evaluar es el porcentaje de principio(s) activo(s) disuelto(s) en cada intervalo de tiempo.

d.3.2) El producto de disolución debe indicar: Aparato de disolución velocidad, temperatura, volumen y medio de disolución, metodología analítica, manipulación de las muestras, condiciones de muestreo, análisis estadístico y criterios de aceptación.

d.4) Metodología: Para productos cuya prueba de disolución:

d.4.1) Se encuentra disponible en textos oficiales, se debe realizar un perfil de disolución comparativo entre el producto de referencia y el producto evaluación, con 12 unidades de cada uno, a intervalos de 15 minutos o menos, con un mínimo de tres puntos y siguiendo la metodología descrita.

d.4.2) Se encuentra disponible públicamente, pero no en textos oficiales, se debe realizar un perfil de disolución comparativo entre el producto de referencia y el producto en evaluación, con 12 unidades de cada uno, a intervalos de 15 minutos o menos, con un mínimo de tres puntos y siguiendo el método publicado. Se podrá requerir la presentación de información adicional para sustentar estos datos, cuando esté científicamente justificado.

d.4.3) No se encuentra disponible, no se aceptarán estudios de disolución para demostrar bioequivalencia.

6.- Información oficial de acceso público: El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" actualizará un documento de acceso público de productos farmacéuticos aprobados (nombre comercial y genérico, casa manufacturadora y/o representante, presentaciones, formas farmacéuticas, concentraciones, indicaciones y dosis) que en base a la evidencia presentada, son considerados bioequivalentes al producto de referencia. Este documento será publicado y difundido a través de las páginas Web y medios oficiales establecidos para tal fin.

7.- Productos aprobados con anterioridad a la entrada en vigencia de las presentes Normas. Se excluyen del cumplimiento del punto 4.a y 4.b de esta norma, los productos aprobados con anterioridad a la entrada en vigencia de las mismas a menos que exista alguna de las condiciones señaladas en el punto 1.b de este capítulo.

CAPÍTULO ÚNICO DISPOSICIONES TRANSITORIAS.

1. Para Nuevas Solicitudes de Registro.

1.1 Producto Nuevo Categorías A o B: Deberán cumplir con el articulado correspondiente de la presente Norma, a partir de la fecha de entrada en vigencia (según punto 2 del Capítulo Único, Disposiciones Transitorias).

1.2 Productos Conocidos: Deberán cumplir con el articulado correspondiente de la presente Norma, siguiendo las prioridades indicadas según la lista (punto 1.3 del Capítulo Único, Disposiciones Transitorias) de principios activos aprobados que tienen alta probabilidad de variaciones no aceptables en sus parámetros de biodisponibilidad / bioequivalencia e incluye los productos cuya bioequivalencia, representan para el paciente un riesgo de:

- Muerte.
- Incapacidad permanente o severa.
- Necesidad de hospitalización o su prolongación.
- Anomalías congénitas.
- Aparición, mayor crecimiento o diseminación de una enfermedad maligna.