



NACIONAL



Resolución 189/2000

SECRETARIA DE POLITICAS Y REGULACION SANITARIA (S.P. y R.S.)

Productos comercializados o en trámite de registro que contengan principios activos con riesgo sanitario significativo -- Aprobación de los lineamientos técnicos para la realización de estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad.

Fecha de Emisión: 27/11/2000; Publicado en: Boletín Oficial 30/11/2000

VISTO las Leyes Nos. 16.463, y 24.766, los Decretos Nos. 9763/64, 150/92, sus modificatorios y normas complementarias, y las Disposiciones (ANMAT) Nos. 5330/97 y 3185/99, los expedientes del Ministerio de Salud N° 2002-1108-00-7, agregado al 2002-13679-00-4 y

CONSIDERANDO:

Que las prescripciones legales y reglamentarias citadas en el visto de la presente constituyen el plexo normativo aplicable al registro, fiscalización y control de medicamentos y especialidades medicinales y a las actividades de elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, importación y exportación de dichos productos.

Que la aplicación de las normativas aludidas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población, mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión, que sin perjuicio de la lectura objetiva de información calificada, destine los mayores esfuerzos a garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquélla consume.

Que el advenimiento de principios activos cada vez más eficaces y efectivos, así como la existencia en el mercado de medicamentos similares, hace que las características farmacocinéticas de algunos de ellos deban ser exploradas de acuerdo con su riesgo sanitario.

Que ante esta realidad la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), dictó con fecha 25 de junio de 1999 la Disposición N° 3185/99, por la cual se aprueban recomendaciones técnicas para la realización de estudios de equivalencia y se establece un cronograma operativo para medicamentos con riesgo sanitario significativo.

Que en la aludida normativa quedan claramente expresados los indicadores farmacocinéticos a tener en cuenta para arribar a resultados confiables que permitan demostrar que los niveles alcanzados "in vivo" por el principio activo de que se trate, se encuentran dentro de los valores internacionalmente aceptados.

Que el actual desarrollo de los estándares internacionales tornó necesaria la adopción de lineamientos técnicos que posibilitaran mantener el nivel de calidad de los criterios de fiscalización y de los requisitos de registro acorde con dichos parámetros.

Que la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 establece como primer paso la fijación de estándares "in vitro", lo que en la práctica ha demostrado la obtención de resultados con un importante grado de dispersión entre productos.

Que asimismo para los principios activos con riesgo sanitario significativo no se ha demostrado una definitiva correlación entre los resultados obtenidos "in vitro" e "in vivo", hecho que dificulta la extrapolación a partir de estudios de equivalencia farmacéutica.

Que se hace necesario establecer una sistemática que permita el cumplimiento del cronograma establecido en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 aún en los casos en que no se hubiera podido establecer el estándar "in vitro".

Que para cumplimentar el cronograma establecido en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 se hace necesario definir claramente un estándar de comparación independiente de la formulación en estudio, al que deberán ajustarse los principios activos comprendidos en dicho cronograma.

Que los estudios de investigación clínica que se realicen a fin de cumplir las exigencias aludidas, deberán encuadrarse dentro del marco establecido en las Disposiciones (ANMAT) Nos. 5330/97 y 3185/99 en las que se establecen los fundamentos éticos y científicos, y los procedimientos de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica.

Que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica es el organismo técnico facultado para dictar las normas reglamentarias y de carácter operativo que hagan al cumplimiento de la presente Resolución.

Que la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, su Dirección de Asuntos Jurídicos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa de conformidad a las facultades conferidas por el Decreto N° 20 del 13 de diciembre de 1999, Anexo I, Apartado XIX.

Por ello,

**EL SECRETARIO
DE POLITICAS Y REGULACION SANITARIA
RESUELVE:**

Artículo 1° - Establécese para todos los productos comercializados o en trámite de registro que contengan principios activos con riesgo sanitario significativo, listados en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 y los que en el futuro se vayan incorporando, la obligatoriedad de realizar estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad, con la formulación que se comercializa o comercializará en el país, de acuerdo al cronograma operativo establecido en la mencionada Disposición. Para la realización de dichos estudios deberá cumplirse con la normativa establecida por las Disposiciones (ANMAT) Nos. 5330/97 y 3185/99.

Art. 2° - La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica establecerá la actualización y ajuste de los criterios para la inclusión de principios activos al cronograma operativo.

Art. 3° - Establécese que para los principios activos incluidos en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 y los que en el futuro se vayan incorporando, en comercialización y en trámite de registro, deberán llevarse a cabo estudios de biodisponibilidad tomando como patrón de referencia los valores de concentración plasmática aceptados por la bibliografía científica reconocida internacionalmente. Como requisito previo a la autorización de realización de dichos estudios se exigirá la presentación de copia de la publicación tomada como referente. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica establecerá los valores de referencia que considere oportunos de acuerdo a la bibliografía científica reconocida internacionalmente.

Art. 4° - La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica establecerá los requisitos y, procedimientos, así como las normas complementarias para operativizar lo establecido en la presente Resolución.

Art. 5° - Apruébanse los lineamientos técnicos para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia en el marco de lo establecido en la presente Resolución que figuran en el Anexo I y que forma parte de la misma.

Art. 6° - A partir de la entrada en vigencia de la presente Resolución, será requisito para la inscripción en el registro de las especialidades medicinales que contengan alguno de los principios activos enumerados en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 y los que en el futuro se vayan incorporando el cumplimiento de los ensayos de

biodisponibilidad/bioequivalencia conforme lo establecido en la mencionada Disposición y la presente Resolución.

Art. 7° - A partir de la entrada en vigencia de la presente Resolución los titulares de especialidades medicinales, o de aquéllas en trámite de registro, que contengan alguno de los principios activos enumerados en la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 y los que en el futuro se vayan incorporando deberán cumplimentar el cronograma operativo establecido en la misma de acuerdo a los requisitos de la antedicha Disposición o de esta Resolución.

Art. 8° - Los titulares de especialidades medicinales, o de aquéllas en trámite de registro, que contengan alguno de los principios activos enumerados a continuación: CARBAMAZEPINA, OXCARBAZEPINA, FENITOINA, CARBONATO DE LITIO deberán dentro del plazo de 30 (TREINTA) días corridos, contados a partir de la fecha de entrada en vigencia de la presente Resolución iniciar el proceso de autorización para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia de acuerdo a lo establecido en las Disposiciones (ANMAT) Nos. 3185/99 y 5330/97 y de esta Resolución, debiendo presentar los resultados de dichos estudios en un plazo no mayor de 180 (CIENTO OCHENTA) días corridos a partir de obtenida la correspondiente autorización.

Art. 9° - El incumplimiento de lo establecido en la presente resolución hará pasible a los infractores de las sanciones establecidas en la Ley de Medicamentos 16.463, y en el Decreto n° 341/92.

Art. 10. - La presente Resolución entrará en vigencia al día siguiente de su publicación en el Boletín Oficial.

Art. 11. - Regístrese. Comuníquese a quienes corresponda; a CILFA, CAEMe, COOPERALA, CAPEMVeL, COMRA, COFA, CORA. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Oportunamente, Archívese.

- Héctor C. Moguilevsky.

ANEXO I

A los efectos de llevar a la práctica los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia, deben cumplirse los siguientes requisitos operativos:

1.- Se seguirán los lineamientos (éticos, legales y científicos) establecidos para las Buenas Prácticas de Investigación en Farmacología Clínica en la Disposición ANMAT 5330/97.

2.- Los estudios se realizarán utilizando la formulación que se comercializa o se comercializará en el país.

3.- Todos los estudios, por razones de índole ética y técnica, serán llevados a cabo con Dosis únicas del producto a analizar. Teniendo en cuenta los resultados de las relaciones Concentración/Tiempo, se hará la inferencia de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, por simulación, utilizando el "principio de la superposición" (Shargel y Yu, en Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 1985), teniendo en cuenta la posología aprobada para la formulación a ser evaluada. En estos casos se procederá a la comparación de estos resultados con las concentraciones terapéuticas al estado estacionario, o con las concentraciones plasmáticas de referencia.

4.- Las variables farmacocinéticas principales a tener en cuenta serán:

4.1. Area Bajo la Curva a un tiempo determinado (AUC_t).

4.2. Area Bajo la Curva al infinito (AUC_∞).

4.3. Concentración Plasmática Máxima (C_{máx}).

4.4. Concentración Plasmática Mínima (C_{mín}).

4.5. Tiempo en el cual se alcanza C_{máx} (T_{máx}).

