

Ministerio de Salud Pública

ASUNTO No. 304
Montevideo, 12 ENE. 2007

VISTO: lo previsto en el Artículo 264 de la Ley No. 17.930 de 19 de diciembre de 2005, lo establecido por el Decreto No. 265/006 de 7 de agosto de 2006 y lo dispuesto por la Resolución del Grupo Mercado Común No. 23/995;-----

RESULTANDO: I) que las precitadas normas y demás disposiciones complementarias dictadas en consecuencia de éstas, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la aprobación, registro y autorización de venta de las especialidades medicinales cuya elaboración, importación y comercialización en el país se desarrolla al amparo de la legislación normativa vigente;-----

II) que resulta imprescindible consolidar un sistema fiscalizador de la actividad farmacéutica, con el objetivo primario de garantizar que en la elaboración e importación de especialidades medicinales, la eficacia, seguridad y calidad de los productos quede plenamente certificada de acuerdo con los estándares internacionales mediante su registro ante la autoridad sanitaria nacional;-----

III) que a criterio de esta Secretaría de Estado surge la necesidad de garantizar la intercambiabilidad de los medicamentos en protección de la salud de la población en su conjunto, bajo la consigna de avalar medicamentos seguros, eficaces y de buena calidad;-----

CONSIDERANDO: I) que siguiendo estos criterios corresponde adoptar para la fiscalización de especialidades medicinales, exigencias de estudios de equivalencia respecto de aquellos principios activos que en países de alta vigilancia sanitaria son sometidos a tales estudios y que por su indicación

611 2 006

terapéutica y condiciones de seguridad en el uso, deben ser consideradas como sustancias de riesgo sanitario ponderable;

II) que ello constituye parte esencial de la cobertura asistencial que debe garantizarse a todos los habitantes de la República, sea que se asistan en Instituciones o servicios de salud públicos o privados;-----

III) que por tanto se considera imprescindible, a fin de otorgar certeza a los derechos de los usuarios del "Sistema Nacional Integrado de Salud", establecer procedimientos de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica, sobre los que pueden vehiculizarse las exigencias de estudios de bioequivalencia "in-vivo";-----

ATENTO: a lo precedentemente expuesto y a lo establecido por los Artículos 44 y 72 de la Constitución de la República, por la Ley No. 9.202 de 12 de enero de 1934, el Decreto-Ley No. 15.181 de 21 de agosto de 1981; Decreto-Ley No. 15.443 de 5 de agosto de 1983; Decreto-Ley No. 15.703 de 11 de enero de 1985 y la Ley No. 17.930 de 19 de diciembre de 2005 y demás normas concordantes;-----

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

DECRETA:

Artículo 1º.- Apruébanse las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia contenidas en el documento "Intercambiabilidad de Medicamentos", que se compone de los Anexos I, II y III del presente Decreto y que forman parte integrante del mismo.-----



Ministerio de Salud Pública

Artículo 2°.- La implementación de la exigencia de estudios de bioequivalencia se realizará de acuerdo con el cronograma operativo incluido en los Anexos referidos en el Artículo 1° de este Decreto.-----

CAPÍTULO I

Definiciones

Artículo 3°.- Medicamento intercambiable: Medicamento similar o alternativa farmacéutica que ha demostrado la equivalencia biofarmacéutica con el medicamento de referencia, por alguno de los procedimientos establecidos en el presente decreto. De ellos se espera similar biodisponibilidad, luego de ser administrados en dosis equimolares, y que sean terapéuticamente equivalentes.-----

Artículo 4°.- Medicamento similar (o Equivalente Farmacéutico): Aquel que contiene el mismo principio activo, en la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica pudiendo diferir solamente en las características relativas al tamaño y forma del producto, excipientes, envase y rotulado.-----

Artículo 5°.- Alternativa farmacéutica: Aquel que contiene la misma entidad terapéutica pero que difiere en cuanto a la sal, éster o complejo de esa entidad, o en cuanto a la forma de dosificación o potencia.-----

Artículo 6°.- Medicamento de referencia: Medicamento innovador registrado y comercializado en el país, con un origen definido, que haya demostrado que su eficacia y seguridad son las mismas que las del producto original, u otro registrado y comercializado en el país, cuya eficacia, seguridad y calidad fueron comprobadas. En caso de no disponer de ninguno de ellos, la autoridad sanitaria podrá determinar la referencia en base a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.-----

Artículo 7°.- Medicamento innovador: Es el que presenta en su composición al menos un principio activo que haya sido objeto de patente por parte de la empresa responsable de su introducción al mercado.-----

Artículo 8°.- Clasificación de fármacos de acuerdo al riesgo sanitario:-----

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



Ministerio de Salud Pública

- 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 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.

Artículo 9°.- Clasificación biofarmacéutica de fármacos:

Se clasifican los fármacos en base a la solubilidad en agua y la permeabilidad intestinal de los mismos.-----

- 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.-----

Artículo 10°.- Clasificación biofarmacéutica de medicamentos: Para formas farmacéuticas

que contienen el fármaco en dosis individualizables posológicamente se establecen las siguientes categorías:-----

a) Medicamento de liberación inmediata (LI):

Es aquel que libera el fármaco de manera convencional, mediante una tecnología que promueve la inmediata liberación del mismo una vez administrado.-----

b) Medicamento de liberación retardada (LR):

Es aquel que mediante una cubierta entérica, pospone el inicio del proceso de liberación del fármaco hasta que el medicamento haya pasado a través del estómago, para luego liberarlo de manera convencional.-----

c) Medicamento de liberación prolongada (LP):

Es aquel que libera el fármaco de una manera prolongada en el tiempo, luego de su administración.-----

Artículo 11°.- Bioexención: Es la autorización de comercialización que se concede a un medicamento mediante la demostración in vitro de su equivalencia biofarmacéutica con las referencias establecidas.-----

CAPÍTULO II

Alcance

Artículo 12°.- Medicamentos que no necesitan demostrar la equivalencia biofarmacéutica:-----



Ministerio de Salud Pública

- a) Productos de administración parenteral (IV, IM, SC, intratecal, etc).-----
- b) Soluciones de uso oral.-----
- c) Polvos para preparar soluciones de uso oral.-----
- d) Gases medicinales.-----
- e) Productos óticos u oftálmicos.-----
- f) Productos de uso tópico que no actúan por absorción sistémica.-----
- g) Productos en forma de sprays nasales o inhaladores que no actúan por absorción sistémica.-----

Artículo 13o.- Medicamentos que necesitan demostrar la equivalencia biofarmacéutica con una referencia:-----

- 1. Productos de uso oral de liberación inmediata que actúan por absorción sistémica.-----
- 2. Productos de uso oral de liberación modificada que actúan por absorción sistémica.-----
- 3. Productos no-orales y no-parenterales que actúan por absorción sistémica (parches).-----
- 4. Productos de uso tópico que actúan por absorción sistémica.-----
- 5. Productos en forma de sprays nasales o inhaladores que actúan por absorción sistémica.-----

Artículo 14°.- Medicamentos no comprendidos en el presente Decreto:-----

1. Productos Biológicos y Biotecnológicos
2. Productos Fitoterápicos

CAPÍTULO III

DEMOSTRACIÓN DE LA EQUIVALENCIA

BIOFARMACÉUTICA

Artículo 15°.- La equivalencia biofarmacéutica deberá demostrarse in vivo (con su correspondiente correlación in vitro) o in vitro (bioexención).-----

La demostración de intercambiabilidad de medicamentos orales de liberación prolongada y de medicamentos no-orales y no-parenterales que actúan por absorción sistémica (parches), deberá realizarse IN VIVO (salvo excepciones indicadas en el Anexo II, 2).-----

La demostración de equivalencia biofarmacéutica deberá realizarse en el país.-----

El Ministerio de Salud Pública - Departamento de Medicamentos, podrá autorizar la realización de estos ensayos en otro Estado Parte del Mercosur, si no se contara con la estructura adecuada en el país.-----



Ministerio de Salud Pública

En la planificación y realización de los estudios se deberá respetar lo establecido en las Buenas Prácticas de Fabricación, Buenas Prácticas de Investigación Clínica y Buenas Prácticas de Laboratorio.-----

Teniendo en cuenta el riesgo sanitario de los fármacos y su clasificación biofarmacéutica, se proponen los siguientes requisitos para establecer la intercambiabilidad.-----

Riesgo sanitario alto:-----

La demostración de intercambiabilidad debe realizarse IN VIVO, independientemente de la clasificación biofarmacéutica del fármaco.-----

Riesgo sanitario intermedio:-----

a) Clase IV.-----

La demostración de intercambiabilidad debe realizarse IN VIVO.-----

b) Clases II y III.-----

La demostración de intercambiabilidad debe realizarse IN VIVO pudiendo existir bioexenciones debidamente justificadas.-----

c) Clase I.-----

La demostración de intercambiabilidad puede realizarse IN VITRO.-----

En caso de no poder demostrarse IN VITRO, deberá realizarse el estudio IN VIVO.-----

Riesgo sanitario bajo:-----

No será necesaria la demostración de intercambiabilidad independientemente de la clasificación biofarmacéutica del fármaco.-----

El listado de los fármacos con prioridad a ser evaluados se detalla en el Anexo III.-----

Este listado será actualizado por una Comisión constituida por representantes del Ministerio de Salud Pública - Dirección General de la Salud, Administración de los Servicios de Salud del Estado, Facultad de Química, Facultad de Medicina, Asociación de Laboratorios Nacionales Cámara de Especialidades Farmacéuticas y Afines, y Laboratorios no asociados.-----

Para la incorporación de nuevos fármacos, se establecerá un plazo de transición correspondiente contado a partir de su publicación.-----

Los medicamentos de referencia correspondientes a los listados de fármacos con prioridad a ser evaluados,



Ministerio de Salud Pública

serán oportunamente publicados por el Ministerio de Salud Pública.-----

Artículo 16°.- Demostración In Vivo de La Equivalencia Biofarmacéutica:-----

Del resultado de estos estudios se podrá concluir la intercambiabilidad de un medicamento con la referencia utilizada.---

El estudio técnico podrá conducir a la autorización de registro de un medicamento "No Intercambiable" si así lo ameritara.-----

El procedimiento para la realización de los mismos se detalla en el Anexo I.-----

Artículo 17°.- Demostración In Vitro de La Equivalencia Biofarmacéutica (Bioexención).-----

Del resultado de estos estudios se podrá concluir la intercambiabilidad de un medicamento con la referencia utilizada.---

El procedimiento para la realización de los mismos se detalla en el Anexo II.-----

CAPÍTULO IV

Rotulado

Artículo 18°.- El rotulado de estuches, envases y prospecto deberá ser escrito en idioma Español, y deberá incluir, además de lo dispuesto por las reglamentaciones vigentes, la siguiente información:-----

1. Estuche (envase secundario).-----

Deberá figurar la categoría biofarmacéutica seguida de las siglas LI, LR, LP, y la leyenda "Medicamento Intercambiable", en ubicación y resalte que se determinará para ese fin por la Autoridad Sanitaria.-----

2. Envase (envase primario) .-----

En caso de no tener estuche, la información anterior deberá figurar en el envase.-----

3. Prospecto.-----

La información contenida en el prospecto de un medicamento intercambiable no podrá ser inferior a la contenida en el medicamento de referencia, en lo que respecta a vía de administración y dosis, indicaciones terapéuticas, contraindicaciones, reacciones adversas, efectos colaterales, precauciones y advertencias, interacciones.-----

CAPÍTULO V
DE LAS EMPRESAS

Artículo 19°.- La empresa responsable deberá solicitar autorización a la autoridad competente del Ministerio de Salud Pública antes de iniciar un estudio *in vivo*, comunicando los



Ministerio de Salud Pública

objetivos, el protocolo experimental y el investigador responsable.-----

Artículo 20°.- La empresa responsable deberá, al momento de solicitar registro o renovación de una especialidad farmacéutica regulada por el presente Decreto, presentar el protocolo del estudio *in vivo* demostrativo de la equivalencia biofarmacéutica, aportando todos los detalles del ensayo (objetivo, materiales, métodos, resultados, discusión, conclusiones, investigadores responsables), protocolo del estudio *in vitro* complementario que consigne la forma en que controlará los diferentes lotes de producción, documentación probatoria de la bioexención si es aplicable, además de otras exigencias acordes con las reglamentaciones vigentes.

CAPÍTULO VI

Período de Transición

Artículo 21°.- Se establece un período de transición para cumplir con lo dispuesto por el presente Decreto, en relación a los productos establecidos en el Anexo III, tal como se detalla a continuación:-----

1. En el caso de solicitudes de registro ingresadas antes del 1 de enero de 2008 o productos registrados, la demos-



tración de equivalencia biofarmacéutica se exigirá a partir del 1 de enero de 2009, al presentarse las renovaciones de registro.-----

2. Para el caso de que los estudios de bioequivalencia se encuentren en curso, la autoridad sanitaria podrá habilitar la renovación, estableciendo plazos adicionales para la finalización de los mismos.-----

3. En el caso de solicitudes de registro que fueran ingresadas a partir del 1 de enero del 2008, la demostración de bioequivalencia será requisito para ingresar el trámite.-----

Artículo 22°.- Comuníquese. Publíquese.-----

Decreto N°

Decreto Diario Oficial N°

Ref. N° 001-4673/2006

jezu


Dr. Tabaré Vázquez
Presidente de la República



Ministerio de Salud Pública

ANEXO I

PROTOSCOLOS PARA EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA
BIOFARMACEUTICA IN VIVO

Los estudios *in vivo* deberán realizarse según se establece en los habituales procedimientos internacionales, con las directivas generales que se mencionan a continuación:

Medicamentos a comparar: Se identifican como Referencia el producto utilizado como referente en la comparación, y como Test el producto del que se solicita autorización para la comercialización.

Modo de administración: En dosis única.

En el caso de medicamentos LI o LR: en ayunas o con comida si lo exige expresamente el prospecto del producto Referencia.

En el caso de los medicamentos LP: en ayunas y con comida.

Dosis: La misma que contiene la unidad posológica del producto Referencia, o el más bajo múltiplo de ella si la similar posología de ambos productos así lo requiere. Podrán utilizarse diferentes dosis cuando se comparen productos pertenecientes a diferentes categorías (ej.: LP vs. LI).

Diseño: Aleatorio, cruzado y compensado (2x2), en dos periodos diferentes.

Tiempo Inter-periodo (tiempo de lavado o wash-out): El tiempo transcurrido entre los periodos (primera

administración y segunda administración) debe ser superior a 7 semividas de disposición lenta del fármaco, no menor a 7 días ni mayor a 28 días, administrando los productos el mismo día de la semana.

Sujetos: Número suficiente de individuos para obtener una conclusión fiable que no debe ser menor de 12 voluntarios humanos sanos, mayores de 18 y menores de 50 años, de ambos sexos, que verifiquen los criterios de inclusión y de exclusión del estudio. El número de sujetos debe ser igual en cada secuencia para que el estudio quede balanceado.

Fluido biológico de monitoreo: Sangre, plasma, suero, u otro fluido de rápido equilibrio con el plasma que justifique su utilización.

Muestreo: El número de muestras debe ser suficiente para el correcto trazado del perfil de concentraciones de fármaco a lo largo del tiempo, desde el inicio del ascenso de niveles, principalmente en el entorno de la máxima concentración, durante el descenso de niveles, y el necesario para la correcta estimación de la fase de disposición lenta del fármaco.

Analito: El fármaco contenido en el medicamento, o aquel que mayoritariamente se produzca una vez administrado el producto en caso de ser incuantificable el fármaco.

Procedimiento analítico: La técnica de cuantificación, desde la extracción del analito a partir de la muestra hasta la valoración de la respuesta fisicoquímica relacionada con la masa de sustancia, debe estar



Ministerio de Salud Pública

correctamente validada de acuerdo a los criterios reconocidos internacionalmente.

Parámetros evaluables: La exposición del fármaco registrada por la concentración en el fluido biológico de estudio, será evaluada a través del área de concentraciones versus tiempo desde cero hasta el último tiempo experimental (ABCo-T) y hasta infinito (ABC), la máxima concentración experimentalmente observada (Cmax), el tiempo de máxima concentración (Tmax), la semivida de disposición lenta, y aquellos parámetros que justifiquen su utilidad.

Estadística: El diseño del estudio debe conducir a una comparación de parámetros entre ambos productos suficientemente potente y confiable, para concluir según los criterios de intercambiabilidad que se reclaman en esta regulación. La adecuabilidad del procedimiento se evidenciará por la correcta aplicación del análisis de la varianza (ANOVA) teniendo en cuenta las fuentes de variación: tratamientos, sujetos, secuencias y períodos, de los parámetros sin transformar y transformados logarítmicamente, por la magnitud del coeficiente de variación (desviación estándar residual del ANOVA dividido el valor medio del parámetro sin transformar correspondiente al producto Referencia), por la aplicación de un ensayo no paramétrico para comparar datos no distribuidos normalmente (Tmax), por la aplicación del ensayo doble unilateral (two one-sided test), y por la construcción de intervalos de confianza para concluir

sobre la intercambiabilidad y categorización del producto Test.

Criterios para la equivalencia biofarmacéutica del medicamento

Los medicamentos comparados serán equivalentes cuando los cocientes de valores medios Test/Referencia para el parámetro ABC y para el parámetro Cmax se comprendan entre 0.8 y 1.25, con una probabilidad no menor al 90%.

No serán equivalentes con la referencia aquellos medicamentos que no puedan verificar el requisito mencionado previamente.

Los medicamentos no equivalentes con referencias LP, podrán solicitar autorización de comercialización como "No Intercambiables" dentro de su respectiva categoría biofarmacéutica, si además demuestran con relación a una referencia LI los siguientes criterios:

el cociente de valores medios Test/Referencia para el parámetro Cmax/ABC sea, con 90% de probabilidad, inferior a 0.8, y Tmax (Test) sea estadísticamente mayor que Tmax (Referencia).



Ministerio de Salud Pública

ANEXO II

PROTOCOLOS PARA EL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA
BIOFARMACEUTICA IN VITRO

1.- Cinéticas de disolución en múltiples medios.

Para medicamentos de liberación inmediata, se compararán las cinéticas de disolución *in vitro* del medicamento Test con relación al medicamento Referencia.

1.1- Condiciones experimentales

Los perfiles de disolución del producto referencia y el producto a testear deberán ser realizados bajo las mismas condiciones utilizando un aparato con paletas a 75 rpm o uno con cestillos a 100 rpm a 37°C.

Se utilizarán 3 medios de disolución:

- a) solución de HCl pH 1.2,
- b) buffer acetato pH 4.5,
- c) buffer fosfato pH 6.8.

Deberá fundamentarse la utilización de surfactantes, enzimas, y otros elementos agregados, en caso de ser necesarios.

El volumen utilizado será de 900 ml o menos.

Las muestras deberán ser recolectadas en un número suficiente de intervalos para caracterizar completamente los perfiles de disolución de los productos, por ej. 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos. Se deberán evaluar un mínimo de 12 unidades de cada producto.

1.2.- Evaluación de los perfiles de disolución

Se deben comparar utilizando un factor de similaridad (f_2). Para calcularlo, pueden utilizarse datos con menos de 20% de varianza en el primer punto y menos de 10% de varianza en los puntos sucesivos, teniendo en cuenta que se puede considerar sólo un punto luego que el producto de referencia se haya disuelto en un 85%.

Un valor de f_2 entre 50 y 100, refleja similaridad o equivalencia entre las dos curvas y por lo tanto, equivalencia in vitro de los dos productos.

El factor de similaridad se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} 100 \}$$

donde R_t y T_t son los porcentajes acumulados de la droga disuelta en cada uno de los n tiempos seleccionados de la referencia y el producto a ser comparado, respectivamente.

Puede ser utilizado otro método estadístico para comparar los perfiles de disolución, siempre que se



Ministerio de Salud Pública

utilice el mismo criterio de aceptación: máximo 10% de diferencia entre perfiles).

2.- Bioexención basada en formulaciones con proporcionalidad de dosis

Los requisitos para calificar para la bioexención basada en la proporcionalidad de dosis son:

- 1) el producto de una dosis debe haber demostrado la bioequivalencia con la correspondiente dosis del medicamento de referencia,
- 2) las dosis posteriores deben tener formulación similar, definiendo la similaridad como:
 - a) todos los ingredientes, activos e inactivos están exactamente en la misma proporción en las diferentes dosis,
 - b) cuando la cantidad de sustancia activa sea baja (no más de 10 mg) , el peso total de las diferentes dosis sea el mismo (+/-10%), y el cambio en la dosis se obtenga exclusivamente por aumento de la cantidad de principio activo.

3- El perfil de disolución de las dosis posteriores debe ser similar al de la dosis bioequivalente con la referencia.

Los ensayos de disolución *in vitro*, deberán ser realizados contra el producto de Referencia de igual dosis.



Para los medicamentos de liberación inmediata, se procederá según 3.2.1.-

Para los medicamentos de liberación prolongada, se procederá según 3.2.1.- con la diferencia que la comparación debe realizarse en tres medios de disolución entre pH 1.2 y 7.5, y en los siguientes tiempos:

- a) 1, 2, 4, 6 y 8 horas para productos de 12 horas de liberación,
- b) 1, 2, 4, 6, 8 y 16 horas para productos de 24 horas de liberación.



Ministerio de Salud Pública

ANEXO III

**LISTADO DE LOS FÁRMACOS CON PRIORIDAD
A SER EVALUADOS**

PRINCIPIO ACTIVO	METODO
ACIDO VALPROICO Y SUS SALES	IN VIVO - IN VITRO
CARBAMAZEPINA	IN VIVO - IN VITRO
CICLOSPORINA	IN VIVO - IN VITRO
FENITOÍNA	IN VIVO - IN VITRO
OXCARBAZEPINA	IN VIVO - IN VITRO
ABACAVIR	IN VITRO
AMPRENAVIR	IN VIVO - IN VITRO (en estudio)
DIDANOSINA	IN VITRO
EFAVIRENZ	IN VIVO - IN VITRO
INDINAVIR	IN VIVO - IN VITRO
LAMIVUDINA	IN VITRO



Ministerio de Salud Pública

LOPINAVIR + RITONAVIR	IN VIVO - IN VITRO
NELFINAVIR	IN VIVO - IN VITRO
NEVIRAPINA	IN VIVO - IN VITRO
RITONAVIR	IN VIVO - IN VITRO
SAQUINAVIR	IN VIVO - IN VITRO
STAVUDINA	IN VITRO
ZIDOVUDINA	IN VITRO

