
 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código
		<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	<b>C02-RS-01-UR_PF.GUI03</b>
		<b>AUTORIZACIONES</b>	Versión No. 03
		<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA</b>	Página 1 de 7

# GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01-UR_PF.GUI03
		AUTORIZACIONES	Versión No. 03
		GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	Página 2 de 7

## 1. OBJETIVO

### 2.1 GENERAL


Definir los lineamientos para la presentación de estudios de bioequivalencia *in vivo* e *in vitro* de productos que requieren demostrar bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

### 2.2 ESPECIFICOS


- Establecer los parámetros a evaluar en estudios para demostración de bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen.
- Establecer la documentación técnica que debe ser presentada para la evaluación de bioequivalencia.

## 2. DEFINICIONES

- **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.
- **Biodisponibilidad:** proporción de fármaco que se adsorbe después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
- **Bioequivalencia:** relación entre dos equivalentes farmacéuticos cuando al ser administrados bajo condiciones similares producen biodisponibilidades semejantes.
- **Bioexención:** Proceso regulatorio de aprobación de un producto farmacéutico que requiere demostración de bioequivalencia con base a pruebas *in vitro*, en sustitución a la presentación de estudios *in vivo*, de acuerdo a los criterios establecidos en el presente Reglamento Técnico.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01-UR_PF.GUI03
		AUTORIZACIONES	Versión No. 03
		GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	Página 3 de 7


- **Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** estándar para el diseño, conducción realización, monitoreo, auditoría, registro análisis y reporte de estudios clínicos que proporcionan una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y de que están protegidos los derechos de integridad y confidencialidad de los sujetos del estudio.
- **Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL):** conjunto de reglas o procedimientos operativos y prácticas estandarizadas adecuadas para garantizar que los datos generados por el laboratorio que participa en el estudio de Bioequivalencia sean reproducibles, íntegros y de calidad.
- **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.
- **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.
- **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.
- **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.
- **Medicamentos Innovador:** es aquel medicamento que ofrece una nueva molécula con fines terapéuticos y ha sido autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional (ARN) sobre la base de un expediente completo de registro; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01-UR_PF.GUI03
		AUTORIZACIONES	Versión No. 03
		GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	Página 4 de 7

- **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.
- **Medicamento de referencia:** medicamento que se utiliza como comparativo para establecer la bioequivalencia e intercambiabilidad. Su determinación está normada en el presente Reglamento Técnico.
- **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.
- **Medicamento Genérico Intercambiable:** medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto comparador y puede ser intercambiado con el comparador en la práctica clínica.
- **Medicamento Multiorigen (MOD):** producto que es equivalente farmacéutico y puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.
- **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.
- **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. SIGLAS

- 
- **ARN:** Autoridad Reguladora Nacional.
  - **BPC:** Buenas Prácticas Clínicas.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-01-UR_PF.GUI03</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>AUTORIZACIONES</b>	Versión No. 03
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA</b>	Página 5 de 7

- **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio.
- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.
- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos
- **MOD:** Medicamento Multiorigen.
- **SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutico.

#### 4. BASE LEGAL

---


RTS 11.02.01:16 Productos Farmacéuticos Medicamentos de uso Humano Bioequivalencia e Intercambiabilidad

#### 5. DESARROLLO


---

Los resultados de estudios de bioequivalencia deberán ser presentados a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), al momento de la solicitud del Registro Sanitario de los medicamentos genéricos ó multiorigen que contengan en su formulación uno o más de los principios activos incluidos en el listado de los que requieren demostrar bioequivalencia, así como para los productos ya registrados al momento de su renovación o a solicitud del regulado.

- **Informe completo de estudio de bioequivalencia, que contenga:**
  - Información general:
    - Patrocinador.
    - Duración del estudio (fecha de inicio y finalización del estudio).
    - Comité de ética que evaluó el estudio.
    - Resumen.
    - Justificación.
    - Objetivos del estudio.
    - Alcance del estudio.
    - Metodología.
    - Resultados.
    - Conclusiones.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01-UR_PF.GUI03
		AUTORIZACIONES	Versión No. 03
		GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	Página 6 de 7

- Nombre de producto prueba y referencia.
- Principio activo.
- Forma farmacéutica.
- Fabricante del producto de prueba y referencia.
- Datos químicos y farmacéuticos.
- Propiedades generales farmacológicas del principio activo.
- Código del estudio de bioequivalencia.
- Nombre del Centro clínico y analítico del estudio.
- Diseño del estudio clínico: describir el tipo de diseño (paralelo o cruzado, dosis múltiple o dosis única, aleatorización, etc.), criterios para seleccionar el tamaño muestral, método de asignación al tratamiento (aleatorización), nivel y método de enmascaramiento, tiempo de lavado (tiempo entre los dos muestreos en caso de ser estudios cruzados), tiempo de vida media: Indique el tiempo de vida media reportado en la literatura, parámetros farmacocinéticos a evaluar:  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ ,  $ABC_{0-t}$ ,  $ABC_{0-infinito}$ ,  $K_e$ ,  $t_{1/2}$ .
- Formulación del producto prueba.
- Formulación del producto referencia.
- Voluntarios del estudio: Número de participantes, (el número de sujetos debe ser derivado de cálculos estadísticos debidamente soportados), datos antropométricos (Edad/talla/peso), lugar y forma de confinamiento de los voluntarios, pruebas de laboratorio aplicadas a los participantes (son las pruebas aplicadas para valorar la condición clínica del voluntario, composición y contenido calórico de la comida, método de selección de los participantes (reclutamiento) el cual describa el método utilizado para la convocatoria de los participantes, restricciones y prohibiciones a los voluntarios (antes, durante y después del estudio), abandonos y retiradas.
- Método analítico.
- Análisis farmacocinético.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-01-UR_PF.GUI03
		AUTORIZACIONES	Versión No. 03
		GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA	Página 7 de 7

- Análisis estadístico: (intervalo de confianza al 90% (IC 90%) del cociente de la formulación test frente a la formulación de referencia para los valores log-transformados de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC, Rango de referencia entre 80 y 125 %).

**NOTA:** Estos estudios se aceptarán en formato electrónico, siempre y cuando la Autoridad Reguladora tenga acceso libremente a la información.

- **Si el estudio presentando corresponde a perfiles de disolución se deberá presentar.**
  - Perfiles de disolución (condiciones, metodología analítica empleada en la cuantificación a pH 1,2, 4,5 y 6,8, medios, aparato utilizado).
  - Número de muestras: indicar el número exacto de muestras que fueron analizadas.
  - Selectividad.
  - Linealidad/rango.
  - Límite de cuantificación.
  - Exactitud.
  - Precisión.
  - Efecto del filtro.
  - Estabilidad.
  - Resultados (en una tabla y un gráfico reportar el porcentaje de disolución para cada tiempo de muestreo para el producto en evaluación y para el de referencia).
  - Análisis estadístico.

**NOTA:** Estos estudios se aceptarán en formato electrónico, siempre y cuando la Autoridad Reguladora tenga acceso libremente a la información.