

**DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS Y AFINES DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE
REGULACIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD DEL
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

CONSIDERANDO:

Que la Constitución Política de la República de Guatemala establece que el Estado velará por la salud y el bienestar de los habitantes, por lo que es esencial garantizar el acceso a los medicamentos existentes y disponibles en el país. Así mismo, controlará la calidad de los productos farmacéuticos, químicos y de todos aquellos que puedan afectar la salud.

CONSIDERANDO:

Que El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de conformidad con lo establecido en el artículo 9, literal a) del Código de Salud, tiene a su cargo la rectoría de la Salud para la conducción, regulación, vigilancia, coordinación y evaluación de las acciones e instituciones de salud a nivel nacional

CONSIDERANDO:

Que es función del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, la emisión de la Norma Técnica que establece los requisitos para demostrar la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

POR TANTO:

Con base en lo considerado y con fundamento los Artículos 96 de la Constitución Política de la República de Guatemala, 9 literal a); 162, 163 literal a), 164 literal a), 167, 168 y 169 literal b) del Código de Salud, Decreto 90-97 del Congreso de la República y Artículos 8, 10, 11, 12, 13, 30 y 32 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines, Acuerdo Gubernativo Número 712-99 de la Presidencia de la República, acuerda emitir la:

**NORMA TÉCNICA NÚMERO 82
VERSIÓN 1-2021**

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
BIOEQUIVALENCIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA**

Artículo 1. Objeto: Contar con una Norma técnica que establezca los requisitos para demostrar la bioequivalencia y equivalencia terapéutica de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia.

Artículo 2. Ámbito De Aplicación: Aplica a los medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica que soliciten o cuenten con registro sanitario, que se fabriquen en territorio guatemalteco y para los que se importan por personas naturales o jurídicas.

Artículo 3. Definiciones

- 3.1. Alternativa farmacéutica:** Los productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma fracción o fracciones activas desde el punto de vista farmacéutico, pero difieren en cuanto a su forma farmacéutica (por ejemplo, tabletas versus cápsulas), concentración y/o su composición química (por ejemplo, distintas sales o ésteres). Las alternativas farmacéuticas liberan la misma fracción activa por la misma vía de administración, pero en los demás aspectos no son equivalentes farmacéuticos. Pueden o no ser bioequivalentes o equivalentes terapéuticos al producto comparador.
- 3.2. Biodisponibilidad:** es la medida relativa, tanto de la velocidad como de la cantidad del fármaco contenida en un medicamento, que se absorbe y alcanza la circulación general.
- 3.3. Bioequivalencia:** es la relación entre dos o más productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad; por lo cual, después de administrados en la misma dosis molar son similares a tal grado, que sus efectos son esencialmente los mismos.
- 3.4. Bioexención:** proceso regulatorio de aprobación de un producto farmacéutico que requiere demostración de bioequivalencia con base en pruebas in vitro, en sustitución a la presentación de estudios in vivo, de acuerdo a los criterios establecidos en la presente Norma Técnica.
- 3.5. Buenas Prácticas Clínicas (BPC):** estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que proporcionan una garantía que los datos y los resultados reportados son creíbles y precisos y que están protegidos los derechos de integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo clínico.
- 3.6. 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.
- 3.7. 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.
- 3.8. Equivalente farmacéutico:** los productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma dosis molar del mismo principio activo en la misma forma de dosificación, si cumplen con estándares comparables y si están destinados a ser administrados por la misma vía. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente equivalencia terapéutica, ya que las diferencias en las propiedades del estado sólido del principio activo, los excipientes, el proceso de fabricación, así como otras variables pueden llevar a diferencias en el desempeño del producto.

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021

SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

- 3.9. Equivalente terapéutico:** dos productos farmacéuticos son considerados equivalentes terapéuticos si, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y después de la administración de la misma dosis molar, sus efectos respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos cuando son administrados a pacientes por la misma vía de administración y condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede demostrarse mediante estudios de equivalencia terapéutica, tales como estudios farmacocinéticos (bioequivalencia), farmacodinámicos o estudios in vitro.
- 3.10. Liberación Convencional:** tipo de liberación de la sustancia o sustancias activas que no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas.
- 3.11. Listados Priorizados:** productos clasificados por criterios de riesgo sanitario, establecidos por este Departamento, a los cuales se les aplicarán las disposiciones contenidas en la presente Norma Técnica.
- 3.12. 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.
- 3.13. 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 y que cumple con los estándares de calidad oficiales.
- 3.14. Medicamento de referencia:** medicamento que se utiliza como comparativo para establecer la bioequivalencia e intercambiabilidad. Su determinación está establecida en la presente Norma Técnica.
- 3.15. 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.
- 3.16. Medicamento genérico intercambiable:** medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y puede ser intercambiado por éste, en la práctica clínica.
- 3.17. Medicamento innovador:** producto farmacéutico que se autorizó por primera vez para su comercialización en el primer país de origen, sobre la base de su documentación de eficacia, seguridad y calidad.
- 3.18. Medicamento multiorigen:** producto que es equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.
- 3.19. 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.
- 3.20. Patrocinador:** persona individual, empresa o entidad, institución u organización responsable del inicio, finalización, gestión y financiación de un ensayo clínico.
- 3.21. Protocolo:** documento que describe la razón de ser del ensayo clínico, sus objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización. El término protocolo se refiere al protocolo original, a sucesivas versiones y modificaciones.
- 3.22. Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB):** marco científico para clasificar los principios activos farmacéuticos, 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.

3.23. Organización de Investigación por Contrato (OIC): persona jurídica u organización (comercial, académica o de otro tipo) contratada por el patrocinador para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador, relacionadas con el estudio.

4. ABREVIATURAS

- 4.1. **BPC:** Buenas Prácticas Clínicas
- 4.2. **BPL:** Buenas Prácticas de Laboratorio
- 4.3. **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura
- 4.4. **CEI:** Comité de Ética de Investigación
- 4.5. **DRACES:** Departamento de Regulación, Acreditación y Control De Establecimientos de Salud.
- 4.6. **DRCPFA:** Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- 4.7. **DGRVCS:** Dirección General de Regulación Vigilancia y Control de la Salud.
- 4.8. **F2:** Frecuencia Relativa
- 4.9. **MSPAS:** Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
- 4.10. **OIC:** Organización de Investigación por Contrato
- 4.11. **PKA:** Farmacocinética
- 4.12. **RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano
- 4.13. **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 Reguladora

Será requisito fundamental que los medicamentos multiorigen en su fabricación cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura, según Informe 32 u otro superior vigente en el país de origen, antes del otorgamiento del certificado de bioequivalencia.

5.1.2. De los resultados de Estudios de Bioequivalencia

Los resultados de estudios de bioequivalencia deberán ser presentados al DRCPFA al momento de la solicitud del registro sanitario de los medicamentos multiorigen que contengan en su formulación uno o más de los principios activos incluidos en el Listado Priorizado (Ver Anexos A y B) de los que requieren demostrar bioequivalencia y para los productos ya registrados según lo indicado en el numeral 6.1 de esta Norma Técnica.

5.1.3. Productos farmacéuticos que no requieren demostrar bioequivalencia

- 5.1.3.1.** Producto para administrar como solución acuosa por vía parenteral que contiene el mismo principio activo en la misma concentración molar que el producto de referencia.
- 5.1.3.2.** Producto equivalente farmacéutico en forma de solución para administración oral.
- 5.1.3.3.** Producto equivalente farmacéutico en forma de polvo para reconstitución como una solución y cumple con los criterios de los numerales 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.
- 5.1.3.6.** Equivalente farmacéutico en forma de solución acuosa para administración tópica.
- 5.1.3.7.** Equivalente farmacéutico en aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal, en forma de solución, administrado con o sin el mismo dispositivo.
- 5.1.3.8.** 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, II y III, y presenten similitud en el perfil de disolución comparativo, también los siguientes:
 - a)** 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.
 - b)** Los productos de alta solubilidad (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.
 - c)** Podrán optar a bioexención productos farmacéuticos formulados con principios activos de la clase II que son ácidos débiles si la dosis se disuelve en 250 mL o menos a un pH de 6.8 y si el innovador disuelve rápidamente (85 % en menos de 30 minutos) en pH 6.8 y presentan $F_2 \geq 50$ en pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8.

5.1.4. 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.

5.1.5. De los Centros Autorizados para estudios de Bioequivalencia.

Los titulares/fabricantes de los registros sujetos a demostración de bioequivalencia podrán realizar los estudios en centros nacionales o extranjeros que cuenten con las autorizaciones de la Autoridad Reguladora Nacional correspondiente.

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.

5.2.2. Estudio de biodisponibilidad comparativa

5.2.2.1. 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.

5.2.2.2. 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

5.2.3.1. Es un proceso “in vitro” para ayudar a determinar cuándo las pruebas de disolución bastan para otorgar una exención de un estudio de bioequivalencia “in vivo”.

5.2.3.2. Determina la velocidad (cantidad/tiempo y extensión (cantidad total)) a la cual el fármaco se libera de la forma de dosificación a diferentes tiempos.

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 5.3.1.1 al 5.3.1.5 de esta Noma Técnica.

5.3.1.1. Del principio activo: El DRCPFA elaborará la lista de los principios activos que serán clasificados según SCB y los criterios de riesgo sanitario.

5.3.1.2. Características: El principio activo presenta:

- a) Estrecho margen terapéutico
- b) Farmacocinética compleja debido a absorción incompleta, variable o no lineal (dependiente de la dosis en las proximidades del margen terapéutico).
- c) Ventana de absorción a nivel del tubo intestinal, es decir, su absorción en sitio específico.
- d) Eliminación presistémica o metabolismo de primer paso hepático elevado (> 70 %).
- e) El principio activo posee propiedades fisicoquímicas que afectan la solubilidad y absorción del producto, las cuales han sido sólo parcialmente corregidas en la formulación del producto.
- f) Inestabilidad físico-química.
- g) Variaciones metaestables del estado sólido, por ejemplo, presencia de polimorfos, solvatos y complejos.
- h) Principios activos de baja solubilidad acuosa.
- i) Vida media mayor a 12 horas.
- j) Otros problemas de biodisponibilidad en los cuales exista evidencia documentada en la bibliografía internacional para lo cual se debe considerar a aquellos fármacos de estructura química y formulación similar.

5.3.1.3. Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada

Productos farmacéuticos de liberación no convencional o modificada (prolongada, retardada, entre otros), diseñados para que el principio activo se absorba y distribuya a nivel sistémico; y productos diseñados para disolverse en la cavidad oral (tabletas bucales, sublinguales o masticables).

5.3.1.4. 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.

5.3.1.5. Modificaciones que pueden impactar la biodisponibilidad

Si el producto ha sufrido modificaciones en forma tal que puede impactar la biodisponibilidad, por ejemplo: cambios en el fabricante, proceso de manufactura (equipo y proceso), reformulación en la composición cuali-cuantitativa inicialmente aprobada (sistema de liberación del fármaco, cambio de excipientes mayor al 10 % p/p del peso total de la fórmula comparado con la fórmula del lote utilizado para la demostración de bioequivalencia, incorporación de agentes surfactantes, manitol, sorbitol, entre otros), se requiere presentar un nuevo estudio de bioequivalencia in vivo.

5.3.1.6. Clasificación de riesgo sanitario

Adicionalmente a lo establecido en el numeral 5.4.1 el DRCPFA aplicará la siguiente clasificación:

- 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 (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.
- 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.

5.3.2. Estudios “in vitro”

En el Anexo B se encuentra el Listado Priorizado de principios activos en formas farmacéuticas orales, con su respectivo producto de referencia, que pueden optar a bioexención mediante perfil de disolución comparativo siguiendo el criterio de riesgo:

Principios activos de riesgo sanitario Intermedio.

- a)** También Podrán optar a bioexención mediante perfil de disolución comparativo, los productos en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata que presenten las siguientes características: Que no se encuentren mencionados en el Listado del Anexo A, relacionado al inciso 5.3.1.1 y que no posean ninguna de las características establecidas en los numerales 5.3.1.2 y 5.3.1.6 de esta Norma Técnica.
- b)** Pertenecen a la clase I o III del SCB.
- c)** Presenta patrón de disolución rápida o muy rápida.
- d)** Formulados con excipientes que no afecten la biodisponibilidad.
- e)** Principios activos de la clase II que son ácidos débiles si la dosis se disuelve en 250 mL o menos a un pH de 6.8 y si el innovador disuelve rápidamente (85 % en menos de 30 minutos) en pH 6.8 y presentan $F_2 \geq 50$ en pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8. En cualquiera de estos casos, los excipientes empleados en los productos multiorigen candidatos a la bioexención, también serán evaluados cuidadosamente, en relación con los del producto de referencia, tanto en términos de la composición cualitativa como cuantitativa.

5.3.2.1. Productos formulados en diferentes concentraciones

Productos del Anexo A, que ya presentaron estudios de bioequivalencia, podrán presentar perfiles de disolución comparativos para sus diferentes concentraciones. Teniendo en cuenta los 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 concentraciones mayores no haya problemas de solubilidad).
- e) Los productos cumplen los requisitos de estudios "in vitro" descritos para estudios de bioexención, incluyendo las formas farmacéuticas de liberación modificada, siempre que exista proporcionalidad similar en el contenido de las diferentes concentraciones y se demuestre similitud en el perfil de disolución entre el medicamento bioequivalente y la concentración del mismo, sujeto a 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 a la formulación del lote con el que se realizó el estudio de bioequivalencia.

5.3.2.2. 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) 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.

5.3.2.3. Perfil de Disolución Comparativo:

- a) La prueba de similitud de perfil de disolución y las conclusiones extraídas de los resultados para la justificación de bioexención, pueden considerarse válidos, sólo si el perfil de disolución ha sido satisfactoriamente caracterizado entre el producto de referencia y el producto de prueba.
- b) Para medicamentos sólidos orales, en los que, de acuerdo a la presente Norma Técnica, se requiera presentar Estudio de Perfil de Disolución Comparativo, deberán

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021

SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

ser realizados, con un número mínimo de tiempos de muestreo (que permita la caracterización en la fase ascendente de la curva), de conformidad con las referencias oficiales, en 3 diferentes pH (normalmente 1.2, 4.5 y 6.8). El número de valores pH dependerá del perfil de ionización de los medicamentos y deberá abarcar la región pKa. Si la prueba de disolución en cada medio se considera innecesaria basada en las características del producto, se debe proveer una adecuada justificación científica.

- c) Para productos farmacopéicos, las condiciones experimentales, metodología y criterios de aceptación de referencia deben corresponder a lo establecido en la farmacopea oficial de referencia vigente. Para productos no farmacopéicos estas condiciones deben corresponder a la metodología validada.
- d) Los resultados del perfil de disolución comparativo deberán demostrar la similitud entre los perfiles de disolución ($F2 \geq 50$).

5.4. LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS

5.4.1. El DRCPFA actualizará cada cinco años, el listado de principios activos a los que se les exigirá bioequivalencia, estableciendo el tipo de estudios que debe presentar.

5.4.2. La selección del producto de referencia será definida por el DRCPFA 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 de referencia con alta vigilancia sanitaria y disponible en la región de las Américas, 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 documento en original o copia simple, de la autorización de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad, emitido por la Autoridad Reguladora del país de origen, en el cual se haga constar 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 el DRCPFA 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, siempre y cuando los productos de referencia sean equivalentes farmacéuticos, de no serlo deben presentar el estudio de bioequivalencia comparado con el producto de referencia establecido por el DRCPFA.

5.5.3. Documento emitido por el profesional responsable del producto, en el que manifieste que las condiciones de registro no han sido modificadas, desde la aprobación de la bioequivalencia por la Autoridad Reguladora del país de origen.

5.6. CRITERIOS Y REQUISITOS DE LAS ENTIDADES QUE INTERVIENEN EN LA REALIZACION DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

5.6.1. Patrocinador

Corresponde al Patrocinador ser responsable del diseño del estudio de Bioequivalencia, para lo cual debe firmar las solicitudes del dictamen y la autorización respectiva.

5.6.2. Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC)

Las OIC pueden ser contratadas por el Patrocinador para realizar algunas o todas las responsabilidades del Patrocinador.

5.6.3. Requisitos generales de los Sitios o Centros de Investigación

- 5.6.3.1.** Los sitios o centros de Investigación deben estar registrados y autorizados por la entidad competente del país para la realización del estudio, en el caso de Guatemala será por la Sección de Ensayos Clínicos del DRCPFA.
- 5.6.3.2.** Para realizar la etapa clínica de los estudios de bioequivalencia, se deberá cumplir con el protocolo aprobado por el CEI y por el DRCPFA.
- 5.6.3.3.** Toda investigación en seres humanos se debe conducir con estricto cumplimiento de las BPC, los principios éticos contenidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki y otras disposiciones, pautas o guías aplicables en materia de investigación biomédica en seres humanos. El protocolo de investigación debe ser aprobado por el CEI y el DRCPFA, incluyendo todos los requisitos para el sometimiento de evaluación ética, y entre ellos el formulario de consentimiento informado en que se dé a conocer con claridad 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. La cantidad de sujetos debe justificarse estadísticamente y no ser menor de 12.
- 5.6.3.5.** En todo caso, no se deben realizar investigaciones innecesarias en seres humanos, ni se deben incluir mujeres embarazadas.
- 5.6.3.6.** El CEI aprobará si los incentivos o indemnizaciones que se deriven por este tipo de estudio no persuadan a los sujetos a correr riesgos innecesarios o a ofrecerse como voluntarios en forma irreflexiva.

5.6.4. De la estructura y la infraestructura de los Sitios o Centros de Investigación

- 5.6.4.1.** Los sitios o centros de Investigación deben cumplir con la Normativa para la Regulación de Ensayos Clínicos en seres humanos, vigente.

5.6.4.2. Los sitios o centros de Investigación en los que se realicen ensayos clínicos, serán auditados para verificar el cumplimiento de lo establecido en protocolos aprobados por el CEI, de acuerdo a lo indicado en las pautas para las BPC.

5.6.5. De los procedimientos operativos estándar y la instrumentación

5.6.5.1. Los sitios o centros de Investigación deben contar con los Procedimientos Operativos Estándares y la instrumentación necesaria para cumplir el protocolo del estudio.

5.6.5.2. Los exámenes clínicos a los sujetos deben ser realizados en laboratorios clínicos registrados, autorizados por DRACES en el caso de Guatemala, o la autoridad competente en el país en el cual se ha realizado el estudio, y que cumplan con Buenas Prácticas de Laboratorio Clínico, vigentes.

5.6.6. Instalaciones de los Sitios o Centros de Investigación

Los sitios o centros de Investigación deben disponer de los servicios necesarios y equipos auxiliares para cumplir con los propósitos del estudio en su fase clínica. La unidad debe disponer de los servicios médicos adecuados, que permitan atender apropiadamente una situación de emergencia y contar con equipo, insumos y transporte para referir a los sujetos a centros de salud de mayor complejidad en caso sea necesario.

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.

5.6.8. Auditoría 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 de acuerdo al protocolo aprobado.

5.6.9. Inspecciones de la Autoridad Sanitaria

El DRCPFA, podrá verificar todas las etapas de la realización del estudio de bioequivalencia en ejecución. Una vez presentado el informe final del estudio, 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 para corroborar el cumplimiento de lo establecido en protocolos y procedimientos operativos.

5.7. DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA REALIZADOS EN EL EXTRANJERO

Los Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia serán aceptados si están autorizados por la Autoridad Reguladora del país donde fue realizado, para ello deberá presentar la autorización emitida, debidamente legalizado.

6. DISPOSICIONES FINALES

6.1. Listado de productos sujetos a demostración de Bioequivalencia

El DRCPFA actualizará cada cinco años, el listado vigente de productos sujetos a demostración de bioequivalencia, relacionado con el anexo A y B de esta Norma Técnica. Los productos con forma farmacéutica de liberación modificada y lo demás indicado en los numerales 5.1.3.1 y 5.1.3.5 tendrán que presentar estudios de bioequivalencia.

6.2. De la aprobación de los estudios de intercambiabilidad

Los estudios de intercambiabilidad presentados a el DRCPFA que cumplan con los requisitos establecidos en la presente Norma Técnica, se les extenderá la autorización respectiva.

6.3. Transitorio

6.3.1. Los productos que ya cuenten con registro sanitario y tengan estudios de intercambiabilidad, deben presentarlos a la entrada en vigencia de esta Norma Técnica para su evaluación y autorización.

6.3.2. En caso que la aprobación del primer Registro, haya sido realizada sin cumplir los requisitos establecidos en la presente Norma Técnica, el interesado deberá presentarlos, al llevar a cabo la renovación del mismo.

7. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

7.1. Corresponde la vigilancia y verificación de lo regulado en la presente Norma Técnica al Departamento de Regulación y Control de Productos farmacéuticos y Afines del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

7.2. Para las sanciones relativas al incumplimiento de la presente Norma Técnica, se sujetará a la Legislación vigente.

8. VIGENCIA: La presente Norma Técnica entrará en vigencia un año (1) a partir de la fecha de su publicación en la página web del Departamento.

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021
 SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN
 PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

ANEXO A
LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE REQUIEREN DEMOSTRACIÓN DE
BIOEQUIVALENCIA Y SUS PRODUCTOS DE REFERENCIA*

No.	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
1	FENITOINA	Cápsula de liberación prolongada	100 mg	DILANTIN	Puerto Rico	IN VIVO
		Tableta	100 mg	FENIDANTOIN S	México	IN VIVO
2	CARBAMAZEPINA	Comprimido	200 mg	TEGRETOL	Italia	IN VIVO
		Comprimido de liberación prolongada	200 mg	TEGRETOL CR DIVITABS	Italia	IN VIVO
		Comprimido de liberación prolongada	400 mg	TEGRETOL® CR DIVITABS	Italia	IN VIVO
3	ACIDO VALPROICO	Cápsula	125 mg	EPIVAL SPRINKLE	Argentina	IN VIVO
		Tableta con cubierta entérica	250 mg	EPIVAL	México	IN VIVO
		Tableta con cubierta entérica	500 mg	EPIVAL	México	IN VIVO
		Tableta de liberación prolongada	500 mg	EPIVAL ER	Puerto Rico	IN VIVO
4	CICLOSPORINA	Cápsula	10 mg	SANDIMMUN NEORAL	Alemania	IN VIVO
		Cápsula	25 mg	SANDIMMUN NEORAL	Alemania	IN VIVO
		Cápsula	50 mg	SANDIMMUN® NEORAL	Alemania	IN VIVO
	CICLOSPORINA	Cápsula	100 mg	SANDIMMUN NEORAL	Alemania	IN VIVO
5	VERAPAMILO	Tableta/ Comprimido	80 mg	ISOPTIN	México	IN VIVO
		Tableta recubierta de liberación prolongada	120 mg	ISOPTIN RETARD	México	IN VIVO
		Tableta recubierta de liberación prolongada	240 mg	ISOPTIN SR	México	IN VIVO
6	DIGOXINA	Tableta	0.25 mg	LANOXIN (GLAXO)	Brasil	IN VIVO

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021
 SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN
 PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

No.	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
7	WARFARINA	Tableta	1mg	COUMADIN	Puerto Rico	IN VIVO
		Tableta	3 mg	COUMADIN	Puerto Rico	IN VIVO
		Tableta	5 mg	COUMADIN	Puerto Rico	IN VIVO
8	FINGOLIMOD	Cápsulas	0.5 mg	GILENYA	Suiza	IN VIVO
9	SORAFENIB	Tabletas	200 mg	NEXAVAR	ALEMANIA	IN VIVO
10	RIBAROXABÁN	Tabletas	2.5 mg	XARELTO	ALEMANIA	IN VIVO
			10 mg			
			15 mg			
			20 mg			
11	LETROZOL	Tabletas/Comprimidos	2.5 mg	FEMARA	ALEMANIA	IN VIVO
12	NILOTINIB	Cápsulas	150 mg	TASIGNA	SUIZA	IN VIVO
	NILOTINIB	Cápsulas	200 mg	TASIGNA	SUIZA	IN VIVO
13	CANAGLIFLOZINA	Comprimidos	100 mg	INVOKANA	Bélgica	IN VIVO
	CANAGLIFLOZINA	Comprimidos	300 mg	INVOKANA	Bélgica	IN VIVO
14	DARUNAVIR	Tableta/ Comprimidos	75	PREZISTA	Bélgica	IN VIVO
			150			
			300			
			400			
			600			
15	IBRUTINIB	Cápsulas	140 mg	IMBRUVICA	Bélgica	IN VIVO
16	ABIRATERONA	Tabletas/Comprimidos	250 mg	ZYTIGA	Bélgica	IN VIVO
17	TACROLIMUS	Cápsula	1 mg	PROGRAF	Irlanda	IN VIVO
		Cápsula de liberación prolongada	1 mg	PROGRAF XL	Irlanda	IN VIVO
		Cápsula	5 mg	PROGRAF	Irlanda	IN VIVO
		Cápsula de liberación prolongada	5 mg	PROGRAF XL	Irlanda	IN VIVO

**El DRCPFA actualizará cada cinco (5) años el listado vigente de productos sujetos a demostración de bioequivalencia, el cual se publicará de manera oficial.*

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021
 SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN
 PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

ANEXO B

**LISTADO DE PRINCIPIOS ACTIVOS QUE REQUIEREN DEMOSTRACIÓN DE PERFILES DE
 DISOLUSIÓN Y SUS PRODUCTOS DE REFERENCIA***

No.	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
1	BILASTINA	Tabletas/ Comprimidos	10 mg	BILAXTEN	España	IN VITRO
	BILASTINA	Tabletas/ Comprimidos	20 mg	BILAXTEN	España	IN VITRO
2	TIZANIDINA	Tabletas/ Comprimidos	2 mg	SIRDALUD	España	IN VITRO
	TIZANIDINA	Tabletas/ Comprimidos	4 mg	SIRDALUD	España	IN VITRO
3	VALSARTÁN	Comprimidos	80 mg	DIOVAN	Suiza	IN VITRO
	VALSARTÁN	Comprimidos	160 mg	DIOVAN	Suiza	IN VITRO
	VALSARTÁN	Comprimidos	320 mg	DIOVAN	España	IN VITRO
4	EFAVIRENZ	Cápsula	50 mg	STOCRIN MSD	Australia	IN VITRO
		Cápsula	200 mg	STOCRIN MSD	Australia	IN VITRO
		Comprimido	200 mg	STOCRIN	México	IN VITRO
		Tableta	600 mg	STOCRIN	Australia	IN VITRO
5	LOPINAVIR + RITONAVIR	Tableta recubierta	200 mg + 50 mg	ALUVIA	Alemania	IN VITRO
	LOPINAVIR + RITONAVIR	Tableta recubierta	100 mg + 25 mg	ALUVIA	Alemania	IN VITRO
6	MICOFENOLATO	Cápsula	250 mg	CELLCEPT	Italia	IN VITRO
		Comprimido gastrorresistentes	180 mg	MYFORTIC	Suiza	IN VITRO
		Comprimido gastrorresistentes	360 mg	MYFORTIC	Suiza	IN VITRO
		Comprimido recubierto	500 mg	CELLCEPT	Italia	IN VITRO

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021
 SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN
 PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

No.	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
7	CLOPIDOGREL	Comprimido recubierto	75 mg	PLAVIX (CLOPIDOGREL)	Francia	IN VITRO
		Comprimido recubierto	300 mg	PLAVIX	Francia	IN VITRO
8	LAMOTRIGINA	Tableta	5 mg	LAMICTAL	Polonia	IN VITRO
		Tableta dispersable/Masticable	25 mg	LAMICTAL	Polonia	IN VITRO
		Tableta de liberación prolongada	25 mg	LAMDRA SBK	México	IN VITRO
		Tableta dispersable/Masticable	50 mg	LAMICTAL	Polonia	IN VITRO
		Tableta de liberación prolongada	50 mg	LAMDRA SBK	México	IN VITRO
		Tableta dispersable/Masticable	100 mg	LAMICTAL	Polonia	IN VITRO
		Tableta de liberación prolongada	100 mg	LAMDRA SBK	México	IN VITRO
		Tableta de liberación prolongada	200 mg	LAMICTAL XR	Estados Unidos	IN VITRO
		Tabletas de liberación prolongada	300 mg	LAMICTAL XR	Estados Unidos	IN VITRO

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021
 SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN
 PROCEDIMIENTO F-TN-P-12

No.	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN	PRODUCTO DE REFERENCIA	PAIS DEL FABRICANTE	TIPO DE PRUEBA
9	LEVODOPA CARBIDOPA	Tableta	50 mg + 100 mg	SINEMET	Italia	IN VITRO
		Tableta de liberación prolongada	50 mg + 200 mg	SINEMET CR	Italia	IN VITRO
		Tableta	25 mg + 250 mg	SINEMET	Italia	IN VITRO
10	LEVOTIROXINA	Tableta	25 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	50 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	75 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	100 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	125 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	150 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	175 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
		Tableta	200 mcg	EUTIROX	México	IN VITRO
11	TACROLIMUS	Cápsula liberación prolongada	0.5 mg	PROGRAF XL	Irlanda	IN VITRO
12	IMATINIB	Comprimido con cubierta pelicular	100 mg	GLIVEC	Suiza	IN VITRO
		Comprimido con cubierta pelicular	400 mg	GLIVEC	Alemania	IN VITRO
13	CARVEDILOL	Comprimido	6.25 mg	COREG	Brasil	IN VITRO
		Comprimido	12.5 mg	COREG	Brasil	IN VITRO
		Comprimido	25 mg	COREG	Brasil	IN VITRO
14	IRBERSARTAN	Comprimido recubierto	150 mg	APROVEL	Francia	IN VITRO
		Comprimido recubierto	300 mg	APROVEL	Francia	IN VITRO
15	METFORMINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	Tabletas/ Comprimido de liberación prolongada	500 mg	GLISULIN XR	Francia Brasil	IN VITRO
			750 mg			
			1000 mg			

**El DRCPFA actualizará cada cinco (5) años el listado vigente de productos sujetos a demostración de bioequivalencia, el cual se publicará de manera oficial.*

PROPUESTA PRESENTADA EN MESA TÉCNICA No.1 EN FECHA 05 DE AGOSTO DEL 2021
*SI DESEA PARTICIPAR EN MESA TÉCNICA No.2, DESCARGAR Y CUMPLIR CON LOS LINEAMIENTOS ESTABLECIDOS EN
PROCEDIMIENTO F-TN-P-12*

Guatemala, agosto 2021

COMUNIQUESE

Lic. Javier de Jesús Muñoz Bonifaz
Jefe del Departamento de Regulación y de Productos
Farmacéuticos y Afines

Dra. Mirna Floridalma Tellez Orellana
Directora General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud
MSPAS