



**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 el Artículo 35, literal a) del Acuerdo Gubernativo 115-99 Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social establece que es facultad del Departamento de Regulación de Productos Farmacéuticos y Afines el emitir, actualizar y reajustar periódicamente las Normas Técnicas para asegurar el mejor funcionamiento del mismo; y Acuerdo Gubernativo 712-99 Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines otorga la facultad para establecer requisitos para demostrar la bioequivalencia, equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos multiorigen con el fin de garantizar su seguridad, calidad y eficacia; razón por la cual se justifica la emisión de la presente disposición, debidamente aprobada por la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, en ejercicio de las funciones que le confiere el Artículo 26 literal d) del Acuerdo Gubernativo 115-99, Reglamento Orgánico Interno del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

POR TANTO:

En el ejercicio de las funciones conferidas en el artículo 35, literal a) del Acuerdo Gubernativo 115-99 Reglamento Orgánico del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, acuerda emitir:



NORMA TÉCNICA 82 VERSIÓN 1-2023

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 multiorigen que se fabriquen en territorio guatemalteco y para aquellos que se importan por personas naturales o jurídicas y que deban demostrar equivalencia terapéutica para solicitud y sustento del Registro Sanitario en el Departamento de Regulación, Control de Productos Farmacéuticos y Afines, ahora en adelante denominado El Departamento.

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:** Medida relativa, tanto de la velocidad como de la cantidad del fármaco contenida en un medicamento, que se absorbe y alcanza la circulación sistémica.
- 3.3 Bioequivalencia:** 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 equivalencia terapéutica con base en pruebas in vitro, en sustitución a la presentación de estudios in vivo, de acuerdo con 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 equivalencia terapéutica 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 Comité Técnico Multisectorial:** Comité Técnico convocado por El Departamento con facultades de asesoría, carácter consultivo y participativo, quienes evaluarán la inclusión de los principios activos, en los Listados Priorizados publicados por El Departamento, utilizando para ello criterios técnicos y de riesgo sanitario.
- 3.9 Equivalencia terapéutica:** Condición que se da entre dos productos, cuando son equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a la eficacia y la seguridad serán esencialmente los mismos, cuando es administrado a los pacientes por la misma vía y bajo las condiciones especificadas en el etiquetado.
- 3.10 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.
- 3.11 Equivalente terapéutico:** Dos productos farmacéuticos son considerados equivalentes terapéuticos si, son equivalentes farmacéuticos 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 (perfiles de disolución).



- 3.12 Intercambiabilidad:** Posibilidad de realizar un intercambio terapéutico entre dos medicamentos que han demostrado ser equivalentes terapéuticos (OMS).
- 3.13 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.
- 3.14 Listados Priorizados:** Principios activos clasificados por criterios de riesgo sanitario, establecidos por este El Departamento, los cuales deberán cumplir con las disposiciones contenidas en la presente Norma Técnica.
- 3.15 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.
- 3.16 Medicamento de prueba:** Medicamento multiorigen candidato a ser equivalente terapéutico al medicamento de referencia, proveniente de un lote fabricado a escala industrial o de menor tamaño, siempre y cuando el equipo, el proceso de manufactura, la calidad y los perfiles de disolución se conserven y que cumple con los estándares de calidad oficiales.
- 3.17 Medicamento de referencia/Medicamento comparador:** Medicamento que se utiliza como comparador para establecer la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad. Su determinación está establecida en la presente Norma Técnica.
- 3.18 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.
- 3.19 Medicamento genérico intercambiable:** Medicamento que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y puede ser intercambiado por éste, en la práctica clínica.
- 3.20 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.
- 3.21 Medicamento multiorigen:** Producto que es equivalente farmacéutico y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.



- 3.22 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.
- 3.23 Patrocinador:** Persona individual, empresa o entidad, institución u organización responsable del inicio, finalización, gestión y financiación de un ensayo clínico.
- 3.24 Producto de Riesgo Sanitario:** Es aquel producto farmacéutico que cumple uno o más de los criterios de riesgo sanitario definidos por la Autoridad Reguladora.
- 3.25 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.
- 3.26 Riesgo Sanitario:** Es la estimación de la probabilidad de que un producto farmacéutico represente un peligro para la salud, desde el punto de vista de su bioequivalencia/equivalencia terapéutica, contemplando criterios epidemiológicos, clínicos, farmacocinéticas, fisicoquímicas y asociados con su forma farmacéutica.
- 3.27 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.
- 3.28 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.

Artículo 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 F2: Frecuencia Relativa

4.7 OIC: Organización de Investigación por Contrato

4.8 Pka: Constante de disociación ácida.

4.9 SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutico

Artículo 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 de la aprobación de bioequivalencia.

5.1.2 De los resultados de Estudios de Bioequivalencia

Los resultados de estudios de bioequivalencia deberán ser presentados en formato electrónico o físico a El Departamento 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 publicado por El Departamento, con referencia a los medicamentos que requieren demostrar bioequivalencia y para los productos ya registrados según lo indicado en la presente 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 o cualquier forma farmacéutica para administración tópica o local, de efecto no sistémico.



- 5.1.3.6** Equivalente farmacéutico en aerosol o nebulizador para inhalaciones o rociador nasal, en forma de solución, administrado con o sin el mismo dispositivo.
- 5.1.3.7** Los productos multiorigen de administración oral y liberación convencional podrán optar a bioexención de los estudios bioequivalencia si están formulados con principios activos clasificados de acuerdo al SCB en sus clases I, II y III, que cumplan con lo siguiente:
- a)** Podrán optar a bioexención las diferentes concentraciones de un mismo producto, siempre y cuando esté demostrada la bioequivalencia para una de ellas (usualmente la dosificación mayor, a menos que se haya elegido la concentración menor por razones de seguridad, en cuyo caso se debe asegurar que con las concentraciones mayores, no haya problema de solubilidad) y que documenten la proporcionalidad de la formulación en las diferentes concentraciones, los principios activos posean una relación lineal de sus parámetros de biodisponibilidad, dentro del rango de dosis terapéutica 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 medicamento de referencia se 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, dicho ensayo se debe realizar con 12 unidades.
 - d)** Podrán optar a Bioexención productos ya aprobados como Bioequivalentes que experimenten alguna de las siguientes modificaciones:
 - i.** Cambios menores en su formulación tales como cambios de colorantes, saborizantes o preservantes.
 - ii.** 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.



- iii. 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. La aceptación de solicitud de Bioexención para los estudios de equivalencia terapéutica in vivo para formas farmacéuticas de liberación modificada (incluidas formas farmacéuticas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada), deben ser evaluadas caso a caso por El Departamento.
- iv. 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).
- v. Cambio de sitio de manufactura, en el cual se da transferencia de tecnología.

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 productos farmacéuticos con Registro Sanitario 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. Los centros nacionales deberán cumplir con lo establecido en la Regulación de Ensayos Clínicos en Humanos.

El listado de centros nacionales autorizados en Guatemala, será publicado por el Departamento a través de la página web oficial.



5.2. Estudios de equivalencia terapéutica.

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

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.

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

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

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”, únicamente cuando estos productos sean de riesgo sanitario alto y por consiguiente mostrarán una o varias de las características del numeral 5.3.3 al 5.3.6 de acuerdo al Listado Priorizado publicado por El Departamento.

5.3.2. Del principio activo: El Departamento elaborará, actualizará y publicará el Listado Priorizado de los principios activos que serán clasificados según SCB y los criterios de riesgo sanitario alto.

El Departamento será el responsable de incluir los principios activos en el Listado Priorizado lo cuales cumplan con los criterios técnicos mencionados y estableciendo el periodo en que entrarán en vigencia las nuevas moléculas incluidas. Lo anterior con el apoyo del Comité Técnico Multisectorial, el cual tendrá facultades de asesoría.

5.3.3. 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 pre sistémica 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 meta estables 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.



5.3.4. 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) cuando estos productos son absorbidos y tienen acción sistémica.

Productos no orales, no parenterales con formas farmacéuticas diseñadas para actuar sistémicamente (parches transdérmicos, anticonceptivos insertados bajo la piel o en el útero) Con absorción y distribución sistémica y estos sean productos de riesgo sanitario alto.

5.3.5. 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 y estos sean productos de riesgo sanitario alto.

5.3.6. Modificaciones que pueden impactar la biodisponibilidad

Si un producto ya aprobado como bioequivalente posteriormente sufre modificaciones de tal manera que puede impactar la biodisponibilidad, comparado con la fórmula del lote utilizado para la demostración de bioequivalencia deberá presentar un nuevo estudio de bioequivalencia in vivo cuando la modificación involucre la incorporación de agentes surfactantes o cosolventes, por ejemplo, manitol, sorbitol, entre otros.

Artículo 6. Clasificación de riesgo sanitario

6.1 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.

6.2 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.

6.3 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 7. De los Laboratorios de Análisis Autorizados

Los titulares/fabricantes de los productos farmacéuticos con Registro Sanitario sujetos a demostración de equivalencia terapéutica podrán realizar los estudios en Laboratorios de Análisis de verificación de la calidad de productos farmacéuticos de referencia nacional que cuenten con las autorizaciones de la Autoridad Reguladora Nacional.

El listado de laboratorios de análisis autorizados en Guatemala, será publicado por el Departamento a través de la página web oficial.

Artículo 8. Estudios “in vitro”

En el Listado Priorizado Publicado por El Departamento se establecen los 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:

8.1 Principios activos de riesgo sanitario intermedio.

8.2 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 Priorizado como medicamentos que requieren demostración de bioequivalencia, relacionado al inciso 5.3.2 y que no posean ninguna de las características establecidas en los numerales 5.3.3 y 6.1 de esta Norma Técnica.

8.3 Pertenecen a la clase I o III del SCB.

8.4 Presenta patrón de disolución rápida o muy rápida.

8.5 Formulados con excipientes que no afecten la biodisponibilidad.

8.6 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.



8.7 Medicamentos formulados en diferentes concentraciones de principio activo

Productos que requieren demostrar bioequivalencia y 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:

- 8.7.1** Se ha demostrado que la farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutica.
- 8.7.2** La composición cualitativa de las diferentes concentraciones de principio activo en el medicamento es esencialmente la misma.
- 8.7.3** 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.
- 8.7.4** 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).
- 8.7.5** 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.

8.8 Perfil de Disolución Comparativo:

- 8.8.1** 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.



- 8.8.2** Para medicamentos sólidos orales, en los que, de acuerdo a la presente Norma Técnica, se requiera presentar Estudio de Perfil de Disolución Comparativo, deberán 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).

Los valores de pH dependerán del perfil de ionización de los medicamentos y deberá abarcar el pka correspondiente. Si la prueba de disolución en cada medio se considera innecesaria basada en las características del producto, se debe proveer una adecuada justificación científica.

- 8.8.3** Para productos con métodos farmacopéicos, las condiciones experimentales, metodología y criterios de aceptación de referencia deben corresponder a lo establecido en la farmacopea oficial de referencia vigente.
- 8.8.4** Para productos no farmacopéicos o en donde se declare un método de análisis propio validado, estas condiciones deben corresponder a la metodología validada.
- 8.8.5** Los resultados del perfil de disolución comparativo deberán demostrar la similitud entre los perfiles de disolución ($F2 \geq 50$).

Artículo 9. Listado de principios activos

- 9.1** El Departamento analizará y de considerarse procedente, actualizará cada 3 años, por medio del Comité Técnico Multisectorial, el listado de principios activos a los que se les exigirá equivalencia terapéutica, estableciendo el tipo de estudios que debe presentar, los cuales se publicarán de manera oficial por El Departamento, a través de la página web oficial www.medicamentos.mspas.gob.gt.
- 9.2** La selección del producto de referencia será definida por El Departamento por medio del Comité Técnico Multisectorial utilizando uno de los siguientes criterios en orden excluyente:
- 9.2.1** 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;
- 9.2.2** Producto innovador con fabricante alterno que haya mostrado su bioequivalencia y disponibilidad en el mercado de la Región de las Américas, en su defecto;
- 9.2.3** Producto utilizado como referencia en países con Autoridades Regulatoras de alta madurez y desempeño y disponible en la región de las Américas, en su defecto;



9.2.4 Producto con el Registro Sanitario más antiguo que no haya tenido reportes de fallas terapéuticas o reacciones adversas graves, no descritas, debidamente documentadas.

Artículo 10. Comité Técnico Multisectorial. El Comité Técnico Multisectorial será conformado por un representante de las siguientes entidades:

- a. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- b. Unidad de Gestión Logística del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
- c. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-
- d. Universidades Privadas
- e. Universidades Públicas
- f. Colegio de Farmacéuticos y Químicos de Guatemala -COFAQUI-
- g. Cámara de la Industria de Guatemala
- h. Gremiales y Asociaciones de la Industria Farmacéutica
- i. Organización Panamericana de la Salud -OPS-

A las sesiones del Comité Técnico Multisectorial podrá ser convocado cualquier persona que se considere pertinente, con experiencia en el tema y con aprobación previa del Comité Técnico Multisectorial. El invitado será convocado con voz pero sin voto.

Las generalidades del Comité Técnico Multisectorial se encuentran establecidas en la normativa respectiva.

Artículo 11. Reconocimiento de producto farmacéutico -equivalente terapéutico

11.1 Se podrá aceptar el documento legalizado 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. (ver numeral 5.1.5)

11.2 En el caso que el medicamento de referencia establecido por El Departamento difiera del producto de referencia utilizado en el estudio de bioequivalencia, deberá presentar perfiles de disolución comparativos entre los dos medicamentos referentes, en el que se concluya que no existen diferencias significativas entre ambos medicamentos, siempre y cuando los medicamentos de referencia sean equivalentes farmacéuticos. En caso se concluya diferencias significativas entre ambos medicamentos de referencia, se debe presentar, el estudio de bioequivalencia utilizando el producto de referencia establecido por El Departamento.



- 11.3** Documento emitido y firmado por el profesional responsable del producto y por el representante legal del titular del Registro Sanitario, 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, que lo certifica.

Artículo 12. Criterios y requisitos de las entidades que intervienen en la realización de estudios de bioequivalencia

12.1. 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.

12.2 Organizaciones de Investigación por Contrato (OIC)

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

12.3 Requisitos generales de los Sitios o Centros de Investigación

12.3.1 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 de El Departamento.

12.3.2 Para realizar la etapa clínica de los estudios de bioequivalencia, se deberá cumplir con el protocolo aprobado por el CEI y por El Departamento.

12.3.3 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 Departamento, 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.

12.3.4 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.



12.3.5 En todo caso, no se deben realizar investigaciones innecesarias en seres humanos, ni se deben incluir mujeres embarazadas.

12.3.6 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.

12.4 De la estructura y la infraestructura de los Sitios o Centros de Investigación

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

12.4.2 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.

12.5 De los procedimientos operativos estándar y la instrumentación

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

12.5.2 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.

12.5.3 Los laboratorios de control de calidad deben cumplir con BPL y ser autorizados por El Departamento.

12.6 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.



12.7 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.

12.8 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.

12.9 Inspecciones de la Autoridad Sanitaria

El Departamento, 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.

12.10 Del período 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.

12.11 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 Nacional del país donde fue realizado. Para ello deberá presentar la autorización correspondiente. (Ver numeral 5.1.5)



Artículo 13. Disposiciones finales

13.1. Listado de productos sujetos a demostración de Bioequivalencia

El Departamento analizará y de considerarse procedente, actualizará y publicará cada 3 años, el listado vigente de productos sujetos a demostración de bioequivalencia.

13.2 Etiquetado de productos con equivalencia terapéutica

Los productos que hayan demostrado equivalencia terapéutica podrán declararlo en su etiquetado secundario, incluyendo la leyenda “Producto Bioequivalente”. Dicha leyenda deberá formar parte integral del etiquetado secundario.

13.3 De la aprobación de los estudios de intercambiabilidad

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

Artículo 14. Transitorio

14.1 Los productos que ya cuenten con Registro Sanitario y tengan estudios de intercambiabilidad, deben presentarse a la entrada en vigencia de esta Norma Técnica para su evaluación y autorización. (ver numeral 5.1.5)

14.2 En el caso de los productos que al momento de entrada en vigencia de la presente Norma Técnica no cuenten con estudios de intercambiabilidad, deberán presentarlos al momento de renovar su Registro Sanitario o en un plazo de 5 años, en todo caso se aplicará el que aporte mayor beneficio al usuario.

Artículo 15. Vigilancia y verificación

15.1 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.

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

Artículo 16. 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.



Guatemala, marzo de 2023.

COMUNIQUESE,

**Licda. Karem Ermely Sagastume Aguirre
Jefe del Departamento de Regulación y Control
de Productos Farmacéuticos y Afines**

**Vo.Bo. Dr. Efraín Duarte Gudiel
Director General de Regulación, Vigilancia
y Control de la Salud
MSPAS**

Continúa Control de Cambios.