

**MINISTERIO DE SALUD
DECRETO EJECUTIVO Nº 6
(De 21 de febrero de 2005)**

“Por el cual se reglamenta el Capítulo IV, del Título II de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, relativo a equivalencia terapéutica.”

**EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA,
en uso de sus facultades constitucionales y legales,**

CONSIDERANDO:

Que la Ley 1 de 10 de enero de 2001 “Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana”, establece en su artículo 15, que la Autoridad de Salud creará una Comisión Técnica Consultiva de carácter permanente, la cual tiene entre sus funciones la de proponer a la consideración de la misma proyectos de reglamentos de equivalencia terapéutica, entre otros.

Que conforme establece el artículo 46 de la Ley 1 de 2001, la Autoridad de Salud reglamentará y certificará lo relacionado con los medicamentos intercambiables.

Que consecuentemente el artículo 48, de la norma antes referida, señala que la Autoridad de Salud reglamentará con colaboración de la de la Comisión Técnica Consultiva, los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos que presentan problemas especiales de bioequivalencia o seguridad, dando prioridad a los que son utilizados en situaciones especiales, como las condiciones graves o críticas.

Que el artículo 50, de la excerta legal antes mencionada, señala que es competencia de la Autoridad de Salud elaborar, actualizar y publicar una lista con la clasificación de productos intercambiables, sobre la base de las evidencias de equivalencias terapéuticas presentadas a la Comisión Técnica Consultiva, que será puesta a disposición de médicos y farmacéuticos para su ejercicio profesional.

Que el presente Decreto Ejecutivo, reúne los conceptos técnicos-científicos que sobre Equivalencia Terapéutica se han publicado por parte de organismos internacionales y de autoridades reguladoras con experiencia en el tema, los cuales han sido adaptados a la realidad nacional en el contexto de la globalización de los mercados y la apertura de una real competencia sobre la base de eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos, lo que conllevará un gran impacto en el país, tanto en el aspecto sanitario, social, económico, comercial dadas las repercusiones en la accesibilidad de los medicamentos, en el gasto en salud, en la calidad de atención y de vida de la población panameña.

Que debido a que existen razones administrativas y operacionales que impiden la aplicación de los requisitos de los estudios de bioequivalencia a todos los productos que lo requieren, el presente Decreto Ejecutivo establece el Principio de la Gradualidad de la aplicación de la intercambiabilidad en nuestro país, basado en la relación riesgo/beneficio y en el concepto de riesgo sanitario.

DECRETA:

TÍTULO I

DE LOS OBJETIVOS, DEFINICIONES, COMPETENCIA Y TASA POR SERVICIO

Artículo 1. Objetivos. Este Decreto Ejecutivo tiene los siguientes objetivos:

1. Crear la estructura técnica-administrativa dentro de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, responsable de dar cumplimiento a lo establecido en la Ley 1 de 10 de enero de 2001 y su reglamentación en materia de equivalencia terapéutica.
2. Establecer los requisitos y evidencias de equivalencia terapéutica que deberán presentar los laboratorios fabricantes o sus representantes legales para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.
3. Establecer los requisitos que deberán cumplir los estudios de equivalencia terapéutica.
4. Establecer los requisitos que deben cumplir las instalaciones en las que se realizan los estudios de equivalencia terapéutica.
5. Establecer los criterios para seleccionar los medicamentos de referencia aceptados por la Autoridad de Salud y que serán utilizados en los estudios de equivalencia terapéutica.
6. Establecer los criterios científicos para elaborar la lista con la clasificación de productos intercambiables.

Artículo 2. Definiciones. Para los efectos del presente Decreto, además de las definiciones contempladas en la Ley 1 de 2001 y en el Decreto 178 de 2001 relacionadas con esta materia y basándose en las definiciones actualizadas de la Organización Mundial de Salud, los siguientes términos se entenderán así:

1. Bio- Exención ("Biowaiver"): Es el proceso regulador de aprobación de la intercambiabilidad de un producto farmacéutico de fuente múltiple cuando las evidencias de equivalencias terapéuticas no se fundamentan en una prueba *in vivo*. Para las formas sólidas de administración oral la bio-exención se basa generalmente en la prueba de disolución.

2. **Certificación de Intercambiabilidad de Medicamentos:** Es el documento expedido por la Autoridad de Salud que avala la intercambiabilidad de un producto específico con respecto a un producto de referencia.
3. **Evidencias de Biocquivalencia:** Requisitos de pruebas *in vivo* e *in vitro* para la aprobación de un producto farmacéutico multifuente y la autorización para el mercadeo como medicamento intercambiable.
4. **Producto Farmacéutico de Fuente Múltiple o Producto de Fuente Múltiple:** Medicamento que es equivalente farmacéutico, que puede ser o no equivalente terapéutico. Si desea ser intercambiable debe ser biocquivalente y cumplir con los mismos estándares de calidad, eficacia y seguridad requeridos para el producto de referencia.
5. **Producto Farmacéutico de Prueba o Producto de Prueba:** Medicamento que solicita certificación de intercambiabilidad con el producto de referencia.
6. **Producto Farmacéutico Genérico o Producto Genérico:** Medicamento de fuente múltiple que puede ser intercambiable con el producto de referencia. Usualmente es fabricado sin la licencia de la empresa innovadora y comercializado después de la expiración de la patente o los derechos de exclusividad.
7. **Producto Farmacéutico Intercambiable o Producto Intercambiable:** Es el medicamento terapéuticamente equivalente al producto de referencia y puede ser intercambiable en la práctica clínica.
8. **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica:** Es un marco científico de referencia para la clasificación de fármacos basado en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Cuando se toma en cuenta el perfil de disolución del fármaco, el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica toma en consideración tres factores principales que gobiernan la velocidad y el grado de absorción del fármaco de formas sólidas de dosificación oral de liberación inmediata o convencional, tales como: la disolución, la solubilidad acuosa y la permeabilidad intestinal.

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, las sustancias medicamentosas se clasifican de la siguiente manera:

Clase 1: Alta solubilidad – Alta permeabilidad

Clase 2: Baja solubilidad – Alta permeabilidad

Clase 3: Alta solubilidad – Baja permeabilidad

Clase 4: Baja solubilidad – Baja permeabilidad

Además, se clasifican las formas sólidas de dosificación oral de liberación inmediata por su disolución rápida o lenta. Dentro de este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, se puede usar el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica como herramienta de desarrollo.

del fármaco para ayudar a los laboratorios fabricantes a justificar sus solicitudes de bioexenciones.

9. **Ventana terapéutica:** Rango de concentraciones plasmáticas en el cual se evidencian los efectos terapéuticos esperados del producto y cuyos límites son la concentración máxima no tóxica y la concentración mínima efectiva.

Parágrafo: La Autoridad Sanitaria adoptará las definiciones armonizadas internacionalmente sobre esta materia y las incorporará según la realidad nacional.

Artículo 3. Competencia. Corresponde a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas cumplir y hacer cumplir lo dispuesto en el presente Decreto Ejecutivo.

Artículo 4. Tasa por servicio. Se establece una tasa por servicio de ciento noventa y cinco balboas con 00/100 (B/. 195.00), por producto, para la obtención o renovación de la certificación de intercambiabilidad de medicamentos, la cual deberá pagarse en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas al presentar la solicitud respectiva. El monto recaudado será destinado al desarrollo de programas y proyectos que garanticen la eficacia y eficiencia de esta Dirección en lo relativo a la equivalencia terapéutica.

TÍTULO II

DE LA ESTRUCTURA, DEL SISTEMA DE RECONOCIMIENTO DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA, DE LA SOLICITUD, DE LA CERTIFICACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS Y DE LA GRADUALIDAD DE APLICACIÓN

CAPÍTULO I

DE LA ESTRUCTURA

Artículo 5. Estructura Técnica-Administrativa. La Autoridad de Salud creará la Estructura Técnica-Administrativa de Bioequivalencia en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, la cual contará con profesionales de salud idóneos de distintas disciplinas debidamente capacitados en la materia.

Artículo 6. Manuales de procedimientos y guías técnicas. La Autoridad de Salud contará con la asesoría de la Comisión Técnica Consultiva para revisar y hacer las recomendaciones pertinentes a los manuales de procedimientos, las guías y normas técnicas que se elaboren para implementar lo relativo a la equivalencia terapéutica.

CAPÍTULO II

DEL SISTEMA DE RECONOCIMIENTO DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Artículo 7. Sistema de reconocimiento. La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas implementará los siguientes sistemas para el reconocimiento de medicamentos con equivalencia terapéutica:

1. El reconocimiento abreviado o,
2. El reconocimiento regular

Artículo 8. Reconocimiento abreviado. Se reconocerá en forma abreviada la equivalencia terapéutica a los medicamentos que hayan sido aprobados como intercambiables por organismos internacionales o una autoridad reguladora de reconocido prestigio, siempre y cuando cumplan con estos dos (2) supuestos:

1. Cuento con registro sanitario vigente.
2. La información técnica, legal y de procedencia del producto de prueba y del de referencia coincidan estrictamente con lo presentado en el país donde se le otorgó la intercambiabilidad.

Las entidades arriba mencionadas incluyen a:

1. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US Food and Drug Administration, FDA).
2. La Dirección General de Medicamentos del Ministerio de Salud de Canadá.
3. La Agencia Europea de Medicamentos (The European Medicines Agency, EMEA).
4. La Organización Mundial de la Salud / La Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) – World Health Organization / Panamerican Health Organization (WHO/PAHO).
5. La Agencia Española de Medicamentos del Ministerio de Sanidad y Consumo.
6. El Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud.
7. La Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA).
8. La Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia (MPA).
9. La Agencia de Productos Medicamentosos de Suiza (Swissmedic).
10. Otras que cumplan con los requisitos y lineamientos internacionales en materia de equivalencia terapéutica y que sean reconocidas por la Autoridad de Salud.

Artículo 9. Reconocimiento Regular. Es el procedimiento que corresponde a los medicamentos que soliciten por primera vez la certificación de intercambiabilidad de medicamentos y a los que no clasifican para el reconocimiento abreviado.

CAPÍTULO III

DE LA SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Artículo 10. Aplicación. La demostración de equivalencia terapéutica sólo aplica para los medicamentos que deseen ser considerados intercambiables y que cuenten con registro sanitario vigente o que se encuentren en trámite, conforme lo establece la Ley 1 de 2001 y sus reglamentaciones.

Artículo 11. Solicitud. El solicitante presentará en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas el formulario de solicitud de certificación de intercambiabilidad de medicamentos, el cual deberá contar con el refrendo de un farmacéutico idóneo y estar acompañado con los siguientes documentos:

1. Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación o Manufactura o Certificado de Producto Farmacéutico, tipo Organización Mundial de la Salud (OMS), vigente y debidamente legalizado, en caso de que el utilizado en el trámite de registro sanitario se encuentre vencido.
2. Documentación que presentó ante la entidad reguladora o el organismo internacional en la que demostró la equivalencia terapéutica (en caso del reconocimiento abreviado). Esta documentación consiste en:
 - a. Documentación oficial de aprobación de equivalencia terapéutica, debidamente autenticada según las normas para documentos procedentes del extranjero, cuando corresponda. Si esta información es accesible por medio electrónico se viabilizará su aplicación.
 - b. Protocolo y resultados del estudio.
3. Documentación que demuestra la equivalencia terapéutica según la categoría del producto (en caso del reconocimiento regular).
4. Documentación que justifique la solicitud de exención de estudios in-vivo (si procede).

Parágrafo: Sólo se admitirán solicitudes que cumplan con los requisitos establecidos en esta reglamentación, salvo los productos que se clasifican en la categoría C del presente reglamento. Estos productos deben presentar la solicitud y los documentos descritos en el numeral 1 de este artículo.

Artículo 12. Actualización del formulario. Se autoriza a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas a modificar y actualizar el formulario de solicitud de intercambiabilidad de medicamentos, según la necesidad y con la periodicidad requerida, para su óptima efectividad.

CAPÍTULO IV

CERTIFICACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Artículo 13. Certificación. La Autoridad de Salud expedirá una Certificación de Intercambiabilidad a aquellos medicamentos que cumplan con los criterios establecidos en esta norma.

Artículo 14. Responsabilidad. La Certificación de Intercambiabilidad de Medicamentos no exime a quien fabrica, importa, comercializa y distribuye a su amparo, de cumplir con las obligaciones que le impone la Ley N° 1 de 2001 y sus reglamentos correspondientes, especialmente con la responsabilidad de brindar productos con calidad, seguridad y eficacia.

Artículo 15. Vigencia de la Certificación de Intercambiabilidad de Medicamentos. La Certificación de Intercambiabilidad de Medicamentos tendrá la vigencia del registro sanitario. Con la renovación del registro sanitario del producto se renovará la Certificación de Intercambiabilidad en forma expedita, siempre y cuando no existan informes del Sistema Nacional de Farmacovigilancia que evidencien problemas de calidad, seguridad o eficacia.

Artículo 16. Renovación. Para optar por la renovación de la certificación de intercambiabilidad, de medicamentos el fabricante deberá, mediante declaración jurada debidamente autenticada según las normas para documentos procedentes del extranjero, si procede, señalar que no ha tenido cambios significativos en sus procesos de fabricación, ni cambio de proveedores de las materias primas utilizadas para producir dicho medicamento. Además deberá realizar el pago de la tasa respectiva, sin perjuicio del cumplimiento de las disposiciones correspondientes a la renovación del registro sanitario.

Artículo 17. Causales de Suspensión o Cancelación. Se suspenderá o cancelará la Certificación de Intercambiabilidad de Medicamentos cuando:

1. El Registro Sanitario del producto sea suspendido o cancelado.
2. Se documente mediante el Sistema Nacional de Farmacovigilancia que el producto atente contra la salud pública.
3. Sea suspendida su condición de equivalente terapéutico o se genere una o más alertas, que indiquen inequivalencia del producto y que sea técnicamente comprobada por alguna de las entidades u organismos internacionales relacionados con esta materia.
4. El titular del registro sanitario lo solicite.

Artículo 18. Identificación de Medicamentos Intercambiables. Los productos cuya intercambiabilidad ha sido demostrada y aprobada por la Autoridad de Salud, serán identificados mediante la adición de las siglas MI (Medicamento Intercambiable) en la Certificación de Intercambiabilidad. Para facilitar la identificación de estos productos, el fabricante podrá colocar en la etiqueta en forma visible las siglas MI, según las especificaciones que dicte la Autoridad Sanitaria.

CAPÍTULO V

PRINCIPIO DE GRADUALIDAD DE APLICACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Artículo 19. Principio de Gradualidad de la aplicación de la intercambiabilidad de medicamentos. Se establece el Principio de la Gradualidad de la aplicación de la intercambiabilidad en nuestro país, basado en la relación riesgo/beneficio y en el concepto de riesgo sanitario.

Artículo 20. Medicamento de riesgo sanitario. En el contexto de los problemas de bioequivalencia, se considera que un medicamento es de riesgo sanitario cuando sus concentraciones están fuera de la ventana terapéutica (por arriba o por debajo).

Artículo 21. Niveles de riesgo sanitario. En relación a la ventana terapéutica y los efectos adversos de los medicamentos, se establecen tres niveles de riesgo sanitario:

1. **Riesgo sanitario alto:** es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que son amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte) cuando la concentración sanguínea del medicamento no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.
2. **Riesgo sanitario intermedio:** es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad que no son 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 medicamento no se encuentra dentro de la ventana terapéutica. „

3. Riesgo sanitario bajo: es la probabilidad de aparición de complicaciones menores y/o de reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea del medicamento no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

La Autoridad de Salud elaborará las listas de los principios activos que serán clasificados según los criterios de riesgo sanitario aquí definidos.

Artículo 22. Periodo de aplicación. La Autoridad de Salud iniciará la recepción de la documentación de las evidencias de equivalencia terapéutica dentro de los siguientes términos:

1. Medicamentos de riesgo sanitario alto: tres (3) meses después de la promulgación del presente Decreto Ejecutivo.
2. Medicamentos de riesgo sanitario intermedio: nueve (9) meses, después de la promulgación del presente Decreto Ejecutivo.
3. Medicamentos de riesgo sanitario bajo: quince (15) meses, después de la promulgación del presente Decreto Ejecutivo.

Artículo 23. Gradualidad. La Autoridad de Salud establecerá la estrategia para la aplicación e implementación gradual de la presente reglamentación de equivalencia terapéutica, la cual será emitida mediante Resolución motivada de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, publicada en la Gaceta Oficial.

TÍTULO III DE LOS REQUISITOS Y EVIDENCIAS PARA DEMOSTRAR INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Artículo 24. Requisitos. Todo medicamento que solicite ser considerado como intercambiable con el medicamento de referencia siguiendo el reconocimiento regular, deberá cumplir con los siguientes requisitos:

1. Cumplir con las buenas prácticas de fabricación (BPF).
2. Demostrar equivalencia terapéutica, salvo las excepciones previstas en esta reglamentación.
3. Cumplir con los mismos requisitos de etiquetas, insertos y descripción que el producto de referencia.

Artículo 25. Evidencias para demostrar equivalencia terapéutica. La equivalencia terapéutica se demostrará a través de estudios *in vivo* e *in vitro*, apropiados según el medicamento en cuestión.

Artículo 26. Estudios *in-vivo*. Los estudios *in vivo* para demostrar equivalencia terapéutica los constituyen, en orden descendente de preferencia, los estudios de bioequivalencia, los estudios farmacodinámicos y los ensayos clínicos controlados.

Artículo 27. Estudios de bioequivalencia. Son estudios en seres humanos, generalmente voluntarios sanos realizados bajo condiciones estandarizadas, en donde se cuantifica en función del tiempo la concentración del principio activo y si aplica de su (sus) metabolito(s) en sangre total, plasma, suero, orina u otro fluido biológico de importancia que refleje la absorción y eliminación del principio activo del cuerpo humano, respectivamente. El propósito de este estudio es comparar la biodisponibilidad del producto de prueba con la biodisponibilidad de un producto de referencia bajo idénticas condiciones de estudio.

Artículo 28. Aplicación de estudios de bioequivalencia. Los estudios de bioequivalencia constituyen el tipo de evidencia de primera elección para demostrar intercambiabilidad de la mayoría de los medicamentos, a excepción de aquellos productos cuyas concentraciones en sangre no son útiles para determinar la disponibilidad de la sustancia en el sitio de acción.

Artículo 29. Estudios farmacodinámicos. Son estudios en seres humanos voluntarios sanos o pacientes en donde la respuesta medida debe ser un efecto farmacológico o terapéutico relevante del medicamento para la declaración de la eficacia o seguridad. El propósito de este tipo de estudio es el de comparar la velocidad y magnitud con la que el principio activo se hace disponible en el sitio de acción. *yl*

Artículo 30. Aplicación de los estudios farmacodinámicos. Los estudios farmacodinámicos adecuadamente validados aplican cuando:

1. El efecto terapéutico no requiere de la llegada del medicamento a la sangre (absorción).
2. Las concentraciones del principio activo o sus metabolitos en sangre u orina no se puedan cuantificar con la sensibilidad, precisión y reproducibilidad necesaria.

3. La concentración sanguínea no se pueda utilizar como punto final de demostración de eficacia y seguridad.

Artículo 31. Ensayos clínicos controlados. Son estudios realizados en pacientes voluntarios que presentan una patología específica en donde se determina la respuesta terapéutica bajo condiciones controladas. El propósito de este estudio es comparar la respuesta terapéutica o la seguridad del producto de prueba con respecto al producto de referencia.

Artículo 32. Aplicación de los ensayos clínicos controlados. Los ensayos clínicos controlados aplican cuando:

1. El perfil de las concentraciones plasmáticas o de excreción urinaria no son adecuadas para establecer equivalencia terapéutica entre dos formulaciones
2. Los parámetros farmacodinámicos no se relacionen con la eficacia del producto o no sean medibles.

Artículo 33. Estudios *in vitro*. Los estudios *in vitro* lo constituyen estudios comparativos de perfiles de disolución *in vitro*, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelta en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas como variable predictiva de la biodisponibilidad en el ser humano. El propósito de este tipo de estudio es comparar las características de liberación del principio activo contenidas en formulaciones sólidas de administración oral.

Artículo 34. Aplicación de estudios *in vitro*. Se considerará aceptable para la evaluación de equivalencia terapéutica la presentación de estudios *in vitro* en los siguientes casos:

1. Productos en los que no se requieren los estudios *in vivo*, establecidos por organismos internacionales competentes en la materia y que sean reconocidos por la Autoridad de Salud.
2. Formulación con diferente potencia o concentración cuando el producto farmacéutico es elaborado por el mismo fabricante en el mismo sitio de fabricación y:
 - a. La composición cualitativa de las diferentes potencias o concentraciones es esencialmente la misma;
 - b. La relación de ingredientes activos/ excipientes para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma; o en el caso de concentración o potencia baja, la relación entre excipientes es la misma;

- c. Cuando se ha desarrollado un estudio apropiado de equivalencia en al menos una de las formulaciones (usualmente la de mayor potencia, a menos que se haya escogido la de potencia más baja por razones de seguridad); y
 - d. Que la farmacocinética haya demostrado ser lineal en el rango de dosis terapéutica, en el caso de disponibilidad sistémica.
3. Productos cuya solicitud de bio-exención ha sido aprobada por la Autoridad de Salud.

Artículo 35. Bio-exención. La presentación de estudios *in-vitro* de equivalencia terapéutica deberá justificarse sobre la base de la solicitud de bio-exención, las cuales serán aprobadas de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Productos que presentan la misma forma de dosificación y formulación cualitativa pero diferentes potencia o concentración de producto que haya demostrado bioequivalencia *in-vivo* y cumpla con el numeral 2 del artículo 34.
 2. Productos que contengan un principio activo de alta solubilidad, alta permeabilidad y de rápida disolución (Clase 1 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica), que cumplan con características similares al producto de referencia.
 3. Productos con perfiles o pruebas de disolución *in-vitro* que ha sido correlacionada con datos *in-vivo*, en modelos validados científicamente.
 4. Productos con cambios en la formulación posteriores a su aprobación de Intercambiabilidad y que de acuerdo a la Guías de "Cambios en Escala Posteriores a la Aprobación" (SUPAC - Scale Under Post-approval Changes) adoptada, no requieren estudios de bioequivalencia *in vivo*.
5. Los productos en los que científicamente se demuestre que pueden optar por la bio-exención.

Parágrafo: No aplican bio-exenciones para productos de estrecho margen terapéutico y productos diseñados para ser absorbidos en la cavidad oral (bucal o sublingual).

TÍTULO IV DE LOS MEDICAMENTOS DE REFERENCIA

Artículo 36. Medicamento de Referencia. Es el producto aprobado como tal por la Autoridad de Salud, el cual se emplea como patrón en estudios de equivalencia terapéutica, sobre la base de que cuenta con la documentación de eficacia, seguridad y calidad; con registro sanitario vigente, se encuentra disponible en el país y es seleccionado conforme a los siguientes criterios por orden de prioridad:

1. El producto innovador fabricado en el país de origen.
2. El producto innovador fabricado en un país diferente al país de origen.
3. Producto con una correlación *in vivo in vitro* demostrada.
4. Producto líder en el mercado cuya calidad sea reconocida y esté bien documentada (especialmente las características farmacéuticas y de biodisponibilidad).
5. Producto con el registro sanitario más antiguo, que documente sus características farmacéuticas y de biodisponibilidad.

Artículo 37. Lista de medicamentos de referencia. La Comisión Técnica Consultiva asesorará a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas en la elaboración de la lista de medicamentos de referencia. Esta lista será emitida mediante Resolución motivada de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas publicada en la Gaceta Oficial.

Artículo 38. Certificación de medicamento de referencia. La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas emitirá una certificación de medicamento de referencia a los productos que fueron seleccionados como tal, utilizando los criterios establecidos en esta norma. Esta certificación podrá ser suspendida o cancelada si:

- a. El Registro Sanitario del producto es suspendido o cancelado.
- b. Se documenta mediante el Sistema Nacional de Farmacovigilancia que el producto constituye un peligro para la salud humana.

TÍTULO V

CLASIFICACION DE PRODUCTOS INTERCAMBIABLES

Artículo 39. Categorías. Los productos intercambiables serán clasificados de acuerdo al riesgo sanitario para establecer la gradualidad de la aplicación de esta norma y de acuerdo al tipo de evidencia que se utilizó para demostrar su equivalencia terapéutica.

Artículo 40. De acuerdo al riesgo sanitario. Los medicamentos se clasificarán de acuerdo a los siguientes niveles de riesgo sanitario:

1. Riesgo sanitario alto.
2. Riesgo sanitario intermedio.
3. Riesgo sanitario bajo.

Artículo 41. De acuerdo al tipo de evidencia. Los medicamentos serán clasificados de acuerdo al tipo de evidencia que se utilizó para demostrar su equivalencia terapéutica en las siguientes categorías:

1. Categoría A: Requerirá presentación de estudios de equivalencia terapéutica *in vivo*.
2. Categoría B: Requerirán estudios de equivalencia terapéutica *in vitro* únicamente.
3. Categoría C: No requiere presentación de estudios de equivalencia terapéutica.

Artículo 42. Productos que aplican para la Categoría A. Se exigirán estudios *in vivo*, a los productos que presenten alguna de las siguientes características:

1. Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica cuando uno o más de los siguientes criterios aplican:
 - a. Indicado para condiciones graves o críticas que requieren asegurar una respuesta terapéutica.
 - b. Margen de seguridad estrecho (el cociente entre la dosis letal media, DL_{50} y la dosis eficaz media, DE_{50} , es menor de 2.0) o ventana terapéutica estrecha (el cociente entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima eficaz es menor de 2.0). El uso eficaz y seguro de los medicamentos que contienen el fármaco en cuestión, requiere de una cuidadosa dosificación, valoración sanguínea, y monitorización clínica.
 - c. Curva dosis respuesta con pendiente muy pronunciada (pequeñas modificaciones en las dosis determinan importantes variaciones en la respuesta).
 - d. Farmacocinética complicada:
 - d.1. Por absorción variable o incompleta (menor del 30% de una dosis).
 - d.2. Ventana de absorción. – El principio activo o su porción terapéutica es inestable en un sector específico del tracto digestivo y requiere de un recubrimiento especial o formulación, por ejemplo la inclusión de reguladores de pH, desarrollo de cubiertas entéricas y recubrimiento con películas para asegurar una adecuada absorción.
 - d.3. Farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (de orden cero, no proporcional o dosis dependiente).
 - d.4. Biotransformación pre-sistémica o efecto de primer paso mayor del 70%.
 - c. Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad relacionados con el mismo fármaco o con fármacos de estructura química o formulación similar.
 - f. Propiedades fisicoquímicas desfavorables (baja solubilidad, inestabilidad, pobre permeabilidad, baja humectabilidad y variaciones cristalográficas meta-estables, como polimorfismo, solvatos, hidratos).
 - g. Relación excipientes/ principio activo elevada.
2. Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar por absorción sistémica (Parches transdérmicos, supositorios, otros).
 3. Productos farmacéuticos de uso parenteral, en forma sólida, semisólida y soluciones no acuosas para actuar por absorción sistémica.
 4. Productos farmacéuticos de liberación sostenida o de liberación modificada diseñada para actuar por absorción sistémica.

5. Productos de combinación fija con acción sistémica.
6. Productos farmacéuticos en forma distinta a las soluciones, que actúan localmente sin absorción sistémica (oral, nasal, ocular, dérmico, rectal, vaginal, etc.). En este último caso el concepto de bioequivalencia no es aplicable y se necesitarían estudios clínicos comparativos o estudios farmacodinámicos para probar su equivalencia. Esto sin embargo no excluye la necesidad potencial de mediciones de la concentración del fármaco para evaluar absorción parcial inesperada.

Parágrafo: Además de los estudios *in vivo*, estos productos deberán presentar estudios *in vitro* que permitan evaluar las especificaciones del lote según lo estipulado en el artículo 48 del presente Decreto Ejecutivo.

Artículo 43. Productos que aplican para la categoría B. Son aquellos que demostraron equivalencia terapéutica a través de estudios *in vitro*.

Artículo 44. Productos que aplican para la categoría C. Previa evaluación de la Autoridad de Salud, serán considerados equivalentes sin necesidad de evidencia adicional, los siguientes productos farmacéuticos:

1. Las soluciones acuosas para ser administrados parenteralmente (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intratecal) que contienen el (los) mismo (s) principio (s) activo (s) en igual (es) concentración (es) y los mismos excipientes en concentraciones comparables.
2. Soluciones para uso oral que contienen principios activos en iguales concentraciones, exentos de excipientes que se conoce o se sospeche que afecten el tránsito gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
3. Gases.
4. Polvos para reconstitución como una solución cuando la solución cumple con los criterios enunciados en el numeral 1 ó 2 de este artículo.
5. Productos oftálmicos u óticos preparados como solución acuosa que contienen el (los) mismo (s) principio (s) activo (s) en igual (es) concentración (es) y esencialmente el mismo excipiente en concentraciones comparables. //
6. Los productos tópicos preparados como soluciones acuosas que contienen el (los) mismo (s) principio(s) activo(s), en la misma concentración(es) y esencialmente el mismo excipiente en concentraciones comparables.
7. Productos de inhalación o aerosoles nasales que son administrados con o sin un dispositivo esencialmente igual, preparados como soluciones acuosas y que contienen el (los) mismo (s) principio(s) activo(s), en igual (es) concentración(es) y los mismos excipientes en concentraciones similares o comparables. Se debe requerir pruebas especiales *in vitro* para documentar el desempeño comparable del dispositivo del producto de inhalación.

Parágrafo: La Autoridad de Salud evaluará la fórmula cuali-cuantitativa de los productos arriba mencionados para constatar que los excipientes del producto son esencialmente los mismos y que están en concentraciones comparables al producto de referencia, si tiene acceso a estos datos. De no cumplir con lo anterior, el solicitante deberá presentar estudios *in vivo*.

Artículo 45 Productos biológicos o de biotecnología. La Autoridad de Salud establecerá una reglamentación específica para establecer la intercambiabilidad de los productos biológicos y de biotecnología.

TÍTULO VI DE LOS REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Artículo 46. Orientación de los estudios. Los estudios de equivalencia terapéutica deben estar orientados hacia la demostración de la similitud en el perfil de un producto de prueba con el producto de referencia, sea éste perfil farmacocinético, farmacodinámico, clínico o de disolución según corresponda a la categoría del medicamento.

Artículo 47. Principios éticos de investigaciones biomédicas. Todos los estudios que se realicen dentro o fuera del país y según corresponda, deberán cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Normas de Buenas Prácticas Clínicas (BPC) u otras normas nacionales e internacionales que rigen los principios éticos para la investigación biomédica que involucre a seres humanos.

Artículo 48. Muestras del producto de prueba. Las muestras del producto de prueba utilizadas en los estudios deben obtenerse de lotes fabricados a escala industrial o lotes comercializados. Estas muestras deberán ser analizadas previamente para demostrar su calidad, de acuerdo a los requerimientos oficiales o las especificaciones del fabricante. El laboratorio fabricante deberá demostrar su cumplimiento con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), en caso de que no esté vigente el documento que presentó para el registro sanitario.

Artículo 49. Calidad del producto de prueba. Antes de realizar estudios en humanos y principalmente en aquellos casos que requieran ser realizados en pacientes, el producto de prueba debe demostrar características de calidad comparables con el producto de referencia.

Artículo 50. Experticia de los investigadores. Los investigadores que participan en el estudio deben tener experticia apropiada, cualificaciones y competencia para realizar las diferentes partes del estudio. Los lugares donde se realizan los estudios deben reunir las condiciones establecidas en esta reglamentación para garantizar la confiabilidad de los resultados.

Artículo 51. Vigilancia médica. Todos los estudios en humanos deberán realizarse bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica que garantice la seguridad de los sujetos que participan en el estudio.

Artículo 52. Guías técnicas. Los estudios para demostrar equivalencia terapéutica deberán ajustarse a las Guías Técnicas adoptadas por la Autoridad de Salud.

Artículo 53. Guías adoptadas. Para demostrar equivalencia terapéutica, según corresponda al medicamento en cuestión, la Autoridad de Salud adopta como referencia las guías técnicas y sus respectivas actualizaciones, emitidas por el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA de los Estados Unidos), la Farmacopea de Estados Unidos (USP), el Ministerio de Salud de Canadá, la Comunidad Europea, la Organización Mundial de la Salud / Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y de otros organismos internacionalmente reconocidos.

Parágrafo: A continuación se presentan algunas de las principales guías técnicas adoptadas como referencia por la Autoridad de Salud:

1. Guías para la Industria: Biodisponibilidad y bioequivalencia para productos de administración oral. FDA- CDER.

2. Guías para la Industria: Formas de dosificación de liberación oral extendida: Desarrollo, evaluación y aplicación para correlación *in vitro-in vivo*. FDA-CDER.
3. Guías para la Industria: Pruebas de disolución para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata.
4. Guías para la Industria: Exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. FDA-CDER.
5. Guías para la Industria: Guías consolidadas de las Buenas Prácticas Clínicas. CDER. ICH.
6. Multisource/generic/pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, from WHO Expert committee on Specifications for pharmaceutical Preparations. 34th report, 1996.
7. Preparation of Drug Submissions: Comparative Bioavailability Studies, Therapeutics Products Directorate Guidelines, Health Canada. Therapeutic Products Directorate.

Artículo 54. Protocolo. El protocolo de un estudio *in vivo* que se va a realizar en el país deberá ser aprobado previamente por las instancias responsables de la Autoridad de Salud. Los aspectos técnicos científicos del protocolo presentado serán evaluados por la Estructura Técnica-Administrativa de Bioequivalencia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas y los aspectos éticos por el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios para la Salud.

Artículo 55. Evidencias de los estudios *in vivo*. Los laboratorios fabricantes o sus representantes legales tendrán que presentar evidencias de equivalencia terapéutica de los estudios *in vivo* completamente documentados tal y como se describe a continuación:

1. **Justificación y objetivos del estudio:** En esta sección se debe describir claramente el tipo de estudio de equivalencia terapéutica, incluyendo información que justifica la clasificación o selección del tipo de estudio. Se requieren una descripción resumida de las características farmacocinéticas y terapéuticas del producto. Cuando se utilizan estudios de bioequivalencia en pacientes, estudios farmacodinámicos, ensayos clínicos o perfiles de disolución se debe indicar además las ventajas o limitaciones de éstos sobre los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos.
2. **Investigador principal y co-investigadores:** Se debe indicar la identidad y datos generales del investigador principal y del médico responsable de la seguridad de los sujetos que participan en el estudio, si éste último no coincide con el investigador principal. También se debe identificar a los co-investigadores y todas las personas responsables de los aspectos clínicos, analíticos, farmacocinéticos y estadísticos. El *Curriculum Vitae* de cada investigador y colaborador debe ser anexado a la documentación. El investigador principal debe certificar la autenticidad del conjunto del informe. Los investigadores colaboradores deben firmar la parte del informe que les corresponda.
3. **Instalaciones clínicas y de laboratorio:** Se debe identificar la ubicación y descripción de todas las instalaciones utilizadas en el estudio, además se debe demostrar su competencia mediante documento expedido por autoridad competente, basado en el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), según corresponda. La autoridad de salud se reserva el derecho de inspeccionar estas instalaciones, sean locales o internacionales.
4. **Revisión del comité de ética:** Se debe documentar la revisión y aprobación del comité de ética del centro donde se realiza el estudio. La norma o guía utilizada en la revisión ética debe ser identificada como parte de la evidencia documentada para el estudio.

5. **Protocolo del estudio:** En esta sección se debe describir todos los aspectos técnicos y científicos del estudio. A continuación se indica los aspectos más relevantes:

- a. **Diseño del estudio:** El diseño del estudio dependerá del tipo de medicamento. Para estudios de bioequivalencia se consideran de primera elección el diseño cruzado aleatorizado y balanceado. Se debe describir y justificar el tipo de diseño utilizado, el tipo de control (si aplica) y una descripción del proceso aleatorio. Los estudios farmacodinámicos en pacientes y los ensayos clínicos requieren en muchos casos un tercer periodo para incluir la administración de un placebo y el diseño deben ser doble o triple ciego.
- b. **Selección de sujetos:** En esta sección del protocolo se describe las características de los sujetos con relación a edad, sexo, peso, estatura y condiciones de salud. La condición de salud de los sujetos ya sea sanos o pacientes debe documentarse mediante examen médico y de laboratorio certificada por un médico idóneo. Adicionalmente se debe describir los criterios para la inclusión y exclusión de los sujetos durante el estudio, evitar la inclusión de fumadores o identificarlos claramente. Los sujetos seleccionados deben firmar el Consentimiento Informado (CI) de participación voluntaria en el estudio.
- c. **Número de sujetos:** El número de sujetos a utilizar depende de la variabilidad inter-intra sujeto en el parámetro de medición, el poder de la prueba y el criterio de aceptabilidad. En la mayoría de los casos se requiere de 18 a 24 sujetos para los estudios de bioequivalencia no complicados en sujetos sanos. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado y normalmente no debe ser menor de 12.
- d. **Descripción del tratamiento o administración de los productos:**
 - i. **Dosis, vía, fecha y hora de administración** de cada producto en cada periodo y para cada sujeto. Cuando se trata de estudios de dosis múltiples o ensayos clínicos, indicar además el intervalo de dosificación y duración del tratamiento.
 - ii. En los ensayos clínicos indicar **tratamientos concomitantes permitidos y no permitidos**. En caso de productos o tratamientos no permitidos, especificar el periodo de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio. Indicar **criterios de modificación de pautas de tratamiento a lo largo del ensayo cuando aplique**. Indicar medidas para valorar el cumplimiento del tratamiento.
- e. **Condiciones del estudio:** Las condiciones durante todos los periodos de administración y obtención de muestras deben ser descritas en forma clara y completa. No se debe permitir la ingestión de bebidas alcohólicas y ningún tipo de medicamentos, excepto aquellos bajo estudio. Se debe estandarizar la actividad física evitando ejercicios fuertes. Adicionalmente se debe detallar los siguientes aspectos:
 - i. **Ingestión de alimentos y líquidos:** Indicar el periodo de ayunas. El tipo de bebidas permitidas antes, durante y después de la administración del medicamento, la hora o tiempo después de la administración en que se permite ingerir alimentos y el tipo de alimentos permitido a los sujetos.
 - ii. **Periodo de lavado:** Este se define como el periodo transcurrido entre la administración de los productos (prueba y referencia). Normalmente este periodo depende de la vida media y no debe ser menor de una semana. Se debe documentar el periodo de lavado, la fecha y la hora exacta de administración de los productos.

- iii. Tiempo de muestreo: En los estudios de bioequivalencia se requiere entre 12 y 18 muestras por sujeto por dosis para obtener los parámetros farmacocinéticos más relevantes. Se debe registrar la hora exacta de la toma de muestra y su frecuencia debe ser tal que permitan calcular los siguientes parámetros con la mayor exactitud posible: concentración plasmática máxima, tiempo para alcanzar la concentración máxima; área bajo la curva (ABC hasta el último tiempo muestreado debe ser 80% o más del ABC a tiempo infinito) y, la constante de velocidad de eliminación. Igual consideración aplica para estudios farmacodinámicos.
 - iv. Tipo de muestra: En los estudios de bioequivalencia las muestras se obtienen de sangre o de orina. Cuando la muestra se obtiene de sangre se debe indicar si la concentración del medicamento se determina en plasma, suero o sangre entera. Cuando la muestra se obtiene de orina se debe registrar e informar el volumen de orina obtenida. Se puede utilizar otros fluidos biológicos previa justificación según el medicamento.
 - v. Manejo de las muestras: Indicar las condiciones en que se procesan y almacenan las muestras biológicas antes de efectuar las mediciones analíticas.
6. Reacciones adversas: En esta sección se debe registrar todas las reacciones adversas observadas, incluyendo el método de detección, la descripción, frecuencia, gravedad y duración. Además se debe incluir la evaluación del médico para determinar si la reacción está relacionada o no al principio activo y su recomendación para el manejo de los casos.
7. Producto de prueba y producto de referencia: En esta sección se debe proporcionar la información y la documentación de las siguientes características del producto de prueba y del de referencia, según corresponda:
- a. Datos generales:
 - i. Nombre Comercial de los productos de referencia y de prueba.
 - ii. Concentración de los productos de referencia y de pruebas disponibles en el mercado.
 - iii. Concentración o potencia y forma de dosificación de los productos que se están comparando.
 - iv. Para el producto de prueba indicar en forma tabular la proporción o porcentaje del excipiente y del principio activo con base a su peso total.
 - v. Número de lote y fecha de expiración del producto de referencia y de prueba.
 - vi. Procedencia y prueba de adquisición del producto de referencia.
 - vii. Normas de almacenamiento y manejo de los productos en estudio.
 - b. Resultados del análisis de control de calidad del lote utilizado en el estudio tanto para el producto de prueba como el producto de referencia. Estas pruebas deben incluir la prueba de uniformidad de unidades de dosificación.
 - c. Características de liberación: Principalmente en el caso de tabletas y cápsulas o cualquier otra forma sólida de administración oral, se debe incluir datos del perfil comparativo de disolución bajo las condiciones del requerimiento oficial de la USP o en su defecto bajo condiciones que simulen sistemas fisiológicos (agua, fluido gástrico simulado y fluido intestinal simulado). Es recomendable presentar resultados de tres lotes de comercialización para evaluar la calidad lote a lote y establecer las especificaciones para la liberación de lotes particularmente cuando se realizan cambios en la formulación posteriores a la aprobación.

8. **Metodología analítica:** En esta sección se describe la metodología para el manejo, tratamiento y conservación de la muestra así como el procedimiento para cuantificar la concentración de la sustancia activa o metabolitos activos o ambos en el fluido biológico. Lo anterior incluye documentar los siguientes aspectos de la metodología analítica:
- a. Manejo de la muestra y método de conservación y estabilidad del analito en la matriz biológica.
 - b. Validación (recobro, linealidad, exactitud, precisión, límite de cuantificación, límite de detección, especificidad y tolerancia).
 - c. Valores de la muestra de control durante el periodo de análisis de muestras del estudio.
 - d. En caso de estudios farmacodinámicos y clínicos se requiere una descripción de la medición y su relación con el efecto terapéutico, la validación del método y una curva dosis respuesta.
9. **Parámetros a evaluar:** En esta sección se describen los parámetros y métodos empleados para su estimación, medición o cálculo, según el tipo de estudio:
- a. Estudios de bioequivalencia: Se debe informar los parámetros farmacocinéticos apropiados para evaluar el grado y la velocidad de absorción relativa del producto en estudio, tales como el área bajo la curva (ABC), la concentración máxima plasmática ($C_{máx}$), el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$), o los parámetros equivalentes cuando se utilizan datos de orina. Como información complementaria, debe informarse la constante de velocidad de eliminación o la vida media ($t_{1/2}$).
 - b. Estudios farmacodinámicos: Se debe informar las mediciones que permitan comparar el perfil de los efectos (fisiológicos y bioquímicos) entre el producto de referencia y el producto de prueba. Ninguno de los productos debe producir la respuesta máxima de acuerdo con los datos de la curva dosis respuesta.
 - c. Ensayos clínicos: Se debe informar las mediciones que permitan evaluar la respuesta clínica final a partir de la cual se pueda inferir el inicio, intensidad o duración de la respuesta clínica del producto de prueba en comparación con la del producto de referencia.
10. **Resultados y análisis de datos:** En esta sección se debe elaborar un informe detallado de los datos individuales, presentaciones gráficas, tablas e interpretación de las mismas. Además se debe reportar los valores promedios, la desviación estándar y el coeficiente de variación o desviación estándar relativa para cada producto:
- a. Debe detallar los valores individuales de las mediciones realizadas. Cualquier diferencia con respecto al protocolo presentado debe ser identificado y explicado.
 - b. Los parámetros evaluados deben ser tabulados por cada sujeto para cada formulación.
 - c. El informe estadístico debe incluir el análisis de varianza (ANOVA) y las pruebas estadísticas apropiadas para cada parámetro del estudio.
 - d. El ANOVA debe contener todos los datos de todos los sujetos. Las exclusiones de datos o de sujetos deben ser justificadas.
 - e. Los rangos de aceptación para los parámetros en los distintos estudios serán considerados de acuerdo a las guías internacionalmente aceptadas y adoptadas por el país.

11. Retención de muestras:

- a. El solicitante debe conservar suficientes muestras de cada lote de los productos farmacéuticos usados en el estudio (prueba y referencia), que permita realizar por lo menos tres (3) evaluaciones de calidad *in vitro*. Se deben retener los informes de control de calidad de cada uno. Estas muestras deben ser almacenadas bajo condiciones apropiadas.
- b. Las muestras biológicas obtenidas en los estudios de bioequivalencia deben ser retenidas, por lo menos hasta que se apruebe la solicitud, bajo condiciones que garanticen la estabilidad de los analitos cuantificados.

12. Resumen y conclusiones: En esta sección se presenta un resumen de los métodos usados y de los resultados. También se presentan las conclusiones del estudio.

Artículo 56. Evidencias de los estudios *in vitro*. La documentación de los estudios *in vitro* se ajustará a lo señalado en las secciones del artículo anterior que se describen a continuación:

1. Justificación y objetivos (numeral 1),
2. Investigador principal y co-investigadores (numeral 2),
3. Instalaciones de laboratorios (numeral 3),
4. Productos de prueba y referencia, (numeral 7, subpuntos a y b),
5. Metodología analítica (numeral 8),
6. Retención de muestras (numeral 11), y
7. Resumen y conclusiones (numeral 12).

Artículo 57. Requisitos específicos de los estudios *in vitro*. La documentación de los estudios *in vitro*, además de lo descrito en el artículo anterior, deberá cumplir con los siguientes requisitos específicos:

1. La sección 5 (Protocolo del estudio *in vitro*) debe incluir las condiciones del estudio: Indicar el medio o medios, aparato, volumen del medio, agitación, temperatura y tiempos de muestreo. Se requiere datos de 12 unidades de cada producto como mínimo.
2. En la sección 9 (Parámetros a evaluar para estudios *in vitro*): debe permitir la comparación gráfica y estadística del perfil de disolución del producto de prueba con el producto de referencia. Se deben reportar los parámetros que permitan comparar la velocidad de disolución (Q en tiempo o tiempo para disolver un porcentaje determinado).
3. En la sección 10 (Resultados y análisis de datos para estudios *in vitro*) se debe elaborar un informe detallado de los valores individuales de las mediciones realizadas (concentración, cantidad disuelta y porcentaje disuelto en función del tiempo en forma tabular y gráfica para cada producto, además se deben mostrar los valores promedios y el coeficiente de variación para 12 unidades como mínimo de cada producto). Se debe especificar los parámetros adecuados para comparar los perfiles de disolución tales como el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) según el método empleado.

TÍTULO VII

DE LOS REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LAS INSTALACIONES DONDE SE REALIZAN ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Artículo 58. Instalaciones autorizadas. Los estudios en humanos solo podrán ser realizados en instalaciones debidamente autorizadas por la Autoridad competente del país respectivo, previa fiscalización de las facilidades clínicas y de laboratorio.

Parágrafo: Si el estudio se realiza en diferentes instalaciones, los responsables del mismo deben garantizar el cumplimiento de los principios éticos de las investigaciones biomédicas.

Artículo 59. Cumplimiento de normas. Dichas instalaciones deben cumplir con las normas de buenas prácticas clínicas, las normas de buenas prácticas de laboratorio, así como otras disposiciones legales existentes a nivel nacional e internacional para la adecuada conducción de estudios de equivalencia terapéutica en humanos y de estudios *in vitro* de disolución, respectivamente.

TÍTULO VIII OTRAS DISPOSICIONES

Artículo 60. Requisitos de Etiqueta e Insertos. El producto que solicita una Certificación de Intercambiabilidad deberá cumplir con los mismos requisitos de etiquetas contemplados en las disposiciones legales vigentes. Además deberán incluir un inserto con la siguiente información para la prescripción, dispensación y uso:

1. Indicaciones aprobadas
2. Contraindicaciones
3. Efectos Adversos
4. Precauciones
5. Uso en grupos especiales de pacientes (embarazadas, pacientes con insuficiencia renal crónica, otras)
6. Interacciones Medicamentosas
7. Forma de uso (con o sin alimentos, otros medicamentos, entre otras)
8. Toxicidad.
9. Cualquier otra información adicional relevante.

Artículo 61. Cumplimiento. Una vez certificada la intercambiabilidad de un producto, el distribuidor deberá cumplir con las disposiciones contempladas en el artículo 67 de la Ley 1 de 10 de enero de 2001 y del Capítulo II del Título III De la Comercialización del Decreto Ejecutivo 178 de 12 de julio de 2001.

Artículo 62. Sanciones. Para los efectos del presente Decreto y sin perjuicio de las acciones civiles y penales a que hubiere lugar, las infracciones a esta norma serán sancionadas según lo establecido en la Ley 1 de 10 de enero de 2001.

Artículo 63. Adquisición de medicamentos en instituciones públicas de salud. Las entidades públicas de salud están obligadas a exigir el certificado de intercambiabilidad de medicamentos como un requisito previo de adquisición de productos medicamentosos que así lo requieran dentro de los siguientes términos:

1. Medicamentos de riesgo sanitario alto: seis (6) meses, después de la promulgación del presente Decreto Ejecutivo.
2. Medicamentos de riesgo sanitario intermedio: doce (12) meses, después de la promulgación del presente Decreto Ejecutivo.
3. Medicamentos de riesgo sanitario bajo: dieciocho (18) meses, después de la promulgación del presente Decreto Ejecutivo. , ,

Artículo 64. Disposiciones derogatorias. Se deroga el Decreto Ejecutivo 65 del 6 de mayo de 2002, el Decreto Ejecutivo 118 de 28 de mayo de 2003, el Decreto Ejecutivo 421 de 24 de noviembre de 2004 y cualquier otra disposición que le sea contraria al presente Decreto Ejecutivo.

Artículo 65. Vigencia. El presente Decreto Ejecutivo entrará a regir a partir de su promulgación, con excepción de los artículos en los que se señalen otra fecha de entrada en vigencia.

Dado en la ciudad de Panamá a los veintiún días del mes de febrero del año dos mil cinco (2005).

COMUNIQUESE Y CUMPLASE.

MARTIN TORRIJOS ESPINO
Presidente de la República

CAMILO A. ALLEYNE
Ministro de Salud

SUPERINTENDENCIA DE BANCOS
ACUERDO N° 04-2005
(De 31 de enero de 2005)

LA JUNTA DIRECTIVA
En uso de sus facultades legales; y

CONSIDERANDO

Que de conformidad con el Artículo 69 del Decreto Ley No. 9 de 26 de febrero de 1998, se prohíbe a los Bancos comprar, adquirir o arrendar bienes inmuebles para sí, salvo cuando se cumpla con las excepciones establecidas en dicho Artículo;

Que el mencionado Artículo 69 dispone igualmente que, no obstante lo anterior, los Bancos que hayan aceptado bienes inmuebles en garantía de sus créditos podrán en caso de falta de pago adquirir tales bienes inmuebles para venderlos en la pronta oportunidad dentro del término que disponga la Superintendencia;

Que mediante el Acuerdo 1-2000 de 16 de febrero de 2000, esta Junta Directiva estableció los lineamientos y criterios para el plazo de enajenación de bienes inmuebles adquiridos por los Bancos en compensación por créditos pendientes;

Que mediante el Acuerdo 8-2002 de 2 de octubre de 2002, esta Junta Directiva modificó los lineamientos y criterios establecidos con referencia a los plazos de enajenación, provisiones e imposición de multas;

Que en sesiones de trabajo de esta Junta Directiva con la Superintendente de Bancos, se ha puesto de manifiesto la necesidad y conveniencia de modificar el Artículo 4 del Acuerdo 1-2000 de 16 de febrero de 2000 sobre Provisiones; y