ANEXO IV

BIOEQUIVALENCIA PARA FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES DE LIBERACIÓN INMEDIATA

ICH M13A

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN 1

Objetivo 1

Antecedentes 1

1.1.1 Bioequivalencia 1

1.1.2 Integridad de los datos 1

Alcance 2

2 PRINCIPIOS GENERALES PARA ESTABLECER LA BIOEQUIVALENCIA 2

Diseño de estudios de bioequivalencia con puntos finales farmacocinéticos 2

2.1.1 Población del estudio 2

2.1.2 Diseño del estudio 3

2.1.3 Tamaño de muestras para estudios de bioequivalencia 4

2.1.4 Productos en estudio y comparadores 4

2.1.5 Condiciones de ayuno y con alimentos en el estudio 5

2.1.6 Dosis o potencia a estudiar 7

2.1.7 Porciones a medir 8

2.1.7.1 Fármaco madre comparado con el metabolito 8

2.1.7.2 Enantiómeros comparados con racematos 9

2.1.8 Consideraciones sobre el cronograma de muestreo 9

2.1.8.1 C_{max} del primer punto 10

2.1.8.2 Fármacos de vida media prolongada y consideraciones sobre el AUC truncada 10

2.1.8.3 Exposición temprana 10

Análisis de datos en estudios de diseño no replicado 10

2.1.9 Consideraciones sobre la población del análisis de bioequivalencia 10

2.1.9.1 Eliminación de datos debido a una baja exposición 11

2.1.10 Presentación de datos 11

2.1.10.1 Datos de concentración en función del tiempo 11

2.1.10.2 Análisis farmacocinético 12

2.1.10.3 Diferencias de potencia en las partidas 12

2.1.11 Análisis estadístico 13

2.1.11.1 Consideraciones generales 13

2.1.11.2 Estudios de diseño cruzado 13

2.1.11.3 Arrastre 14

2.1.11.4 Estudios de diseño paralelo *14*
2.1.11.5 Estudios de diseño de grupos múltiples *14*
2.1.12 Criterios de bioequivalencia *14*
2.1.13 Estudios con múltiples productos comparadores y múltiples productos en estudio *15*
2.1.13.1 Múltiples productos comparadores *15*
2.1.13.2 Múltiples productos en estudio 15
3 TEMAS ESPECÍFICOS **16**
3.1 Componentes endógenos *16*
3.2 Otras formas farmacéuticas de liberación inmediata *16*
3.2.1 Comprimidos bucodispersables *16*
3.2.2 Comprimidos masticables *17*
3.2.3 Suspensiones orales *17*
3.3 Combinación de dosis fija *18*
3.4 Dependencia del pH *18*
4 DOCUMENTACIÓN **19**
5 GLOSARIO **20**

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivo

Esta guía tiene por objeto brindar recomendaciones sobre la realización de estudios de bioequivalencia (BE), tanto en la fase de desarrollo como tras la aprobación de las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (LI) diseñadas para liberar fármacos a la circulación sistémica, como son los comprimidos, las cápsulas y los gránulos/polvos para suspensión oral.

Se pueden aceptar desvíos de las recomendaciones de esta guía si se proporciona la apropiada justificación científica.

1.2 Antecedentes

1.2.1 Bioequivalencia

La BE para formas farmacéuticas sólidas orales de LI de acción sistémica se establece, en gran medida, a través de estudios clínicos farmacocinéticos (PK) de BE o estudios comparativos de disolución *in vitro*. Además de las formas farmacéuticas orales antes mencionadas, en general, los principios farmacocinéticos de esta guía aplican a, por ejemplo, soluciones de administración oral, si se considera necesario realizar estudios de BE, y medicamentos no administrados por vía oral en los que las medidas de exposición sistémica son adecuadas para determinar la BE, por ej., algunos medicamentos de administración por vía rectal, inhalatoria y nasal.

La evaluación de BE en estas formas farmacéuticas orales es importante para determinar la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos con sus respectivos productos comparadores. Asimismo, puede haber situaciones en el desarrollo de nuevos fármacos (innovadores) en las que la demostración de BE sea crítica para las decisiones importantes de desarrollo y aprobación. Además, los desarrolladores de productos innovadores y genéricos utilizan los estudios de BE para respaldar cambios posaprobación en la formulación y/o en el proceso de fabricación.

Dos medicamentos que contienen el/los mismo/s fármaco/s se consideran bioequivalentes si su biodisponibilidad relativa (tasa y grado de absorción del fármaco), tras la administración en la misma dosis molar, se encuentra dentro de límites aceptables predefinidos. Se fijan estos límites para asegurar un desempeño *in vivo* comparable, es decir, similitud con respecto a la seguridad y eficacia.

Se puede aplicar la bioexención basada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) para eximir la realización de estudios de BE *in vivo* para cierto tipo de formas farmacéuticas sólidas orales de LI, como se describe en la guía ICH M9, *Bioexenciones basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)*.

1.2.2 Integridad de los datos

Se deben realizar estudios de BE en concordancia con los principios y las recomendaciones de la guía ICH E6, *Buenas Prácticas Clínicas*. Al realizar los estudios de BE, los patrocinadores, investigadores del estudio y los proveedores de servicios, por ej., las organizaciones de investigación o los laboratorios por contrato, deben garantizar que los datos generados sean atribuibles, legibles, documentados contemporáneamente, originales (o una copia certificada), exactos, completos y

rastreables. La responsabilidad principal de la calidad e integridad de los datos del estudio presentados ante una autoridad reguladora es del solicitante.

1.3 Alcance

La guía M13A, primera de la serie, describe los aspectos científicos y técnicos del diseño del estudio y del análisis de datos para respaldar la evaluación de BE sobre la base de puntos finales farmacocinéticos en formas farmacéuticas sólidas orales de LI. El aspecto de cómo se pueden tomar decisiones regulatorias fundamentadas en la evaluación de BE excede el alcance de esta guía.

La aceptación de productos comparadores a lo largo de las jurisdicciones regulatorias podría reducir la carga de múltiples ensayos clínicos que demuestren BE con respecto a productos comparadores locales, pero en numerosas regiones, esto se rige por leyes locales más que por guías científicas. Por lo tanto, la aceptación de productos comparadores en las regiones excede el alcance de la guía M13A. No obstante, el diseño de estudios que contienen múltiples productos comparadores o productos en estudio se incluye en la guía M13A, como paso inicial para reducir la carga asociada, sin perjuicio de los requisitos jurídicos regionales.

La segunda guía de la serie, M13B, describe consideraciones de bioexención para las concentraciones adicionales no investigadas en los estudios de BE.

La tercera guía de la serie, M13C, incluye el análisis de datos y la evaluación de BE para 1) fármacos de alta variabilidad, 2) fármacos con un índice terapéutico estrecho, y 3) diseño de estudios de BE complejos y consideraciones para el análisis de datos, por ej., diseño adaptativo del estudio de BE.

Estas guías no abordan el diseño de estudios farmacocinéticos ni el análisis de datos para respaldar la evaluación de biodisponibilidad en el desarrollo de nuevos fármacos como respaldo del uso pretendido, ni recomendaciones para la administración a incluir en la información del medicamento, por ej., evaluación de la biodisponibilidad relativa, efecto de los alimentos, interacciones fármaco-fármaco, estudios de poblaciones especiales, formulaciones puente sin necesidad de demostrar BE, y estudios para respaldar cambios en las pautas posológicas o las vías de administración. En esos casos, el diseño del estudio y los criterios de decisión se pueden fundamentar en el objetivo del estudio y la disponibilidad de otra información, incluso de la respuesta a la exposición y el prospecto propuesto.

2 PRINCIPIOS GENERALES PARA DETERMINAR LA BIOEQUIVALENCIA

2.1 Diseño de estudios de bioequivalencia con puntos finales farmacocinéticos

2.1.1 Población del estudio

Se debe seleccionar la población que participe en los estudios de BE con el objetivo de detectar diferencias en las características de liberación *in vivo* entre los productos farmacéuticos. A fin de reducir la variabilidad no relacionada con las diferencias entre medicamentos, en general, los estudios se deben realizar en participantes sanos, a menos que el fármaco conlleve inquietudes sobre la seguridad que hagan que este enfoque no sea ético. La realización de estudios de BE en participantes sanos se considera adecuada en la mayoría de los casos para detectar diferencias de desempeño

entre formulaciones y permitir la extrapolación de los resultados a las poblaciones destinatarias del medicamento. Si se sabe que la sustancia activa en investigación tiene efectos adversos y los efectos o riesgos farmacológicos se consideran inaceptables para los participantes sanos, el estudio se puede realizar, en cambio, en una población objetivo de pacientes, con la adecuada precaución y supervisión.

Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes se deben especificar claramente en el protocolo del estudio. Los participantes deben tener, al menos, 18 años de edad y, preferentemente, un índice de masa corporal entre 18,5 y 30,0 kg/m^2. Si un medicamento se destina a ambos sexos, se debe considerar la inclusión de participantes masculinos y femeninos en el estudio.

Se debe evaluar la idoneidad de los participantes por medio de análisis clínicos de laboratorio, la historia clínica y un examen físico. Dependiendo de la clase terapéutica y del perfil de seguridad del medicamento, es posible que se deban realizar investigaciones médicas específicas y tomar precauciones especiales antes, durante y después de finalizar el estudio de BE. Se debe considerar el riesgo para las participantes de sexo femenino con potencial reproductivo, y no se deben incluir participantes del sexo femenino embarazadas o en lactancia. Se recomiendan métodos de anticoncepción masculina (métodos de barrera o abstinencia) si los fármacos tienen alguna toxicidad embriofetal y presentan problemas de transferibilidad para las parejas de sexo femenino con potencial reproductivo. Los participantes deben ser preferentemente no fumadores y no tener antecedentes de consumo problemático de alcohol o drogas. Se pueden considerar el fenotipado y/o genotipado de los participantes por razones de seguridad o farmacocinéticas.

2.1.2 Diseño del estudio

Se recomienda un diseño de estudio aleatorizado, cruzado y de dosis única, cuando se comparen formulaciones en estudio y de referencia, puesto que los estudios de dosis única proporcionan las condiciones más sensibles para detectar diferencias en la tasa y el grado de absorción. Los períodos de tratamiento se deben distanciar con un período de lavado suficientemente extenso, por ej., al menos, 5 vidas medias de eliminación (véase la sección 2.2.3.3). En general, en un estudio de BE, se debe utilizar la concentración más alta que se vaya a comercializar (véase la sección 2.1.6). Si no se le puede administrar la concentración más alta de un medicamento a participantes sanos por razones de seguridad y/o tolerabilidad, puede ser aceptable un estudio de dosis única en participantes sanos a una concentración más baja. Alternativamente, se podría considerar un estudio de dosis única en pacientes usando la concentración más alta propuesta.

Se puede realizar un estudio de dosis múltiples en pacientes si no se puede realizar un estudio de dosis única, ni en participantes sanos por razones de seguridad y/o tolerabilidad ni en pacientes por razones éticas. En un estudio de dosis múltiples, el protocolo del estudio debe incluir un número apropiado de dosis administradas para alcanzar el estado de equilibrio, que se podría justificar mediante un plan de muestreo apropiado, es decir, de las concentraciones del final del intervalo de administración se deben tomar muestras de manera secuencial hasta que la C_{tau} sea estable. En general, para saber si se ha alcanzado el estado de equilibrio, se comparan, al menos, tres concentraciones predosis de cada formulación. Puede no ser necesario completar el lavado de la última dosis del primer período de tratamiento al momento de cambiar el tratamiento. El número de administraciones de dosis para el tratamiento siguiente debe ser suficiente para alcanzar el nuevo estado de equilibrio después del cambio y permitir la eliminación del fármaco del tratamiento anterior, por ej., al menos 5 vidas

medias de eliminación.

En el caso de los fármacos con vidas medias de eliminación prolongadas, se puede aplicar un diseño paralelo aleatorizado, cuando no sea posible un diseño cruzado debido a la necesidad de un período de lavado prolongado. En este caso, se deben considerar las recomendaciones de la sección 2.2.3.4.

Los diseños alternativos de estudios son aceptables, si se los justifica científicamente.

2.1.3 Tamaño de muestras en estudios de bioequivalencia

El número de participantes que se incluyan en el estudio de BE se debe fundamentar en la determinación de un tamaño de muestra apropiado para alcanzar una potencia especificada y un error tipo 1 especificado. Se debe reclutar un número suficiente de participantes en el estudio de BE, que tenga en cuenta el posible abandono y/o retiro de los participantes. El empleo de participantes adicionales (según se define en el Glosario) no es aceptable. Se pueden agregar cohortes de participantes adicionales al estudio, por ej., si el número de participantes evaluables disminuye por debajo del tamaño de la muestra calculado, no obstante, esto se debe especificar en el protocolo del estudio y efectuar antes de los resultados de los bioanálisis en cuestión. El número de participantes con datos evaluables para análisis estadísticos primarios en un estudio de BE pivotal no debe ser menor que 12 para un diseño cruzado, ni menor que 12 por grupo de tratamiento en un diseño paralelo.

2.1.4 Productos en estudio y comparadores

Un producto comparador es el medicamento aceptado por las agencias reguladoras que un solicitante puede emplear en la comparación con el producto en estudio, al realizar un estudio de BE.

La selección del lote de producto comparador que se use en el estudio de BE se debe fundamentar en el contenido valorado. Se recomienda investigar más de un lote del producto comparador cuando se seleccione el lote de producto comparador para utilizar en el estudio de BE.

El producto en investigación que se utilice en el estudio de BE debe ser representativo del medicamento que se vaya a comercializar, y el solicitante debe explicar y justificar dicha representatividad.

En los estudios de BE pivotales, el producto de administración oral en estudio que se utilice debe cumplir los siguientes criterios:

a) la producción de lotes que se use debe proporcionar un alto nivel de aseguramiento de que el producto y el proceso son viables a escala comercial. Por ejemplo, para comprimidos y cápsulas, en general el producto en estudio debe provenir de un lote de una escala producción de al menos 1/10 o 100 000 unidades, lo que sea mayor, a menos que se justifique otra decisión. En el caso de un lote de producción menor a 100 000 unidades, se requiere un lote de producción completo;
b) a menos que se justifique otra decisión (véase la sección 2.2.2.3), el contenido valorado del lote que se utilice como producto en estudio no debe diferir en más de 5 % de aquel del lote utilizado como producto comparador.

2.1.5 Condiciones del estudio con ayuno y con alimentos

Los estudios de BE se deben realizar en condiciones estandarizadas que minimicen la

variabilidad, a fin de detectar mejor las potenciales diferencias farmacocinéticas entre medicamentos. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas orales de LI, en general, los estudios de BE de dosis única realizados en condiciones de ayuno proporcionan una distinción mayor entre los perfiles farmacocinéticos de dos medicamentos que los estudios realizados con alimentos. Por lo tanto, en la mayoría de estos medicamentos, se puede demostrar la BE mediante un único estudio realizado en condiciones de ayuno.

No obstante, los alimentos pueden tener un impacto diferencial, dependiente de la formulación, en la absorción de las sustancias activas de los medicamentos con características especiales, que resulta en un riesgo más alto de bioinequivalencia, debido a efectos provocados por los alimentos (véase la sección «productos de alto riesgo» más adelante) y que, por lo tanto, impide extrapolar la BE de las condiciones de ayuno a las condiciones con alimentos. En dichos casos, también se debe demostrar la BE en condiciones con alimentos. Además, si bien algunos medicamentos no utilizan una formulación y/o proceso de fabricación complejos, tienen características específicas que derivan en una formulación que modula el efecto de los alimentos. Para estos casos, son necesarios tanto los estudios con ayuno como con alimentos, a menos que se justifique otra decisión. Tal justificación puede respaldarse a través de, por ej., diferencias en formulaciones, incluidas las diferencias cualitativas y/o cuantitativas en excipientes, la clasificación BCS de la sustancia activa, las pruebas *in vitro* como las de desintegración y disolución en medios biorrelevantes, los estudios piloto y modelados, como los modelos y la simulación farmacocinéticos validados basados en fisiología o los modelos de absorción semimecanicistas, que sean aptos para el propósito.

Cuando sean necesarios estudios de BE, los principios que se describen más adelante con respecto a las condiciones de ayuno y con alimentos también aplican a formulaciones puente y/o cambios en el proceso de fabricación durante las fases previas o posteriores a la comercialización. Se puede proporcionar la correspondiente justificación científica, como datos de biodisponibilidad relativa y del efecto de los alimentos para respaldar los desvíos de estos principios.

Productos de alto riesgo

Los productos de alto riesgo son aquellos en los que las características de la sustancia activa, en combinación con la complejidad del diseño de la formulación o del proceso de fabricación, conducen a una mayor probabilidad de que el desempeño *in vivo* se vea afectado de una manera diferente por las condiciones gastrointestinales cambiantes entre las condiciones de ayuno y con alimentos. En el caso de estos medicamentos, las diferencias en el desempeño relacionadas con diferencias en la formulación y/o proceso de fabricación pueden no detectarse con un único estudio de BE, es decir, los resultados de un estudio de BE con ayuno no se pueden extrapolar para predecir el resultado de un estudio de BE con alimentos, o viceversa. Por lo tanto, el estudio de BE se debe realizar tanto con ayuno como con alimentos. Por ejemplo, algunos medicamentos que contienen sustancias activas de baja solubilidad (según la definición del criterio de baja solubilidad del BCS descripto en la guía ICH M9) poseen formulaciones y/o métodos de fabricación complejos, como las dispersiones sólidas, las microemulsiones, las sustancias activas coprocesadas, las formulaciones basadas en lípidos, las nanotecnologías u otras tecnologías especializadas, para asegurar suficiente solubilidad de la sustancia activa y disolución de la sustancia activa del medicamento, o para manejar el impacto del alimento. Para estos productos de alto riesgo, se deben realizar los estudios de BE tanto en condiciones de ayuno como con alimentos, independientemente de las indicaciones del medicamento con respecto a la

ingesta de alimentos, si la seguridad lo permite.

Consideraciones para el diseño del estudio

El diseño de un estudio de BE con respecto a las condiciones de ayuno y/o con alimentos depende de las instrucciones de administración del producto comparador, así como de las propiedades de la sustancia activa y la formulación del medicamento. Se debe justificar la selección del tipo de estudio/s de BE (con ayuno, con alimentos o ambos) y el tipo de comida, por ej., contenido lipídico y calórico, según la comprensión del producto comparador y el producto en estudio, por ej., con alto riesgo o sin alto riesgo.

Asimismo, se deben considerar los aspectos relacionados con la seguridad cuando se seleccione la condición apropiada para un estudio de BE con respecto a la ingesta de alimentos. Si la administración de una dosis única del medicamento, ya sea con ayuno o con alimentos suscita preocupación, se debe realizar el estudio de BE en la condición que genere menos preocupaciones de seguridad.

Si la seguridad lo permite, en el caso de los productos sin alto riesgo, se recomienda lo siguiente:

- en el caso de un medicamento cuyo prospecto indique que se tome solo en condiciones de ayuno, o que se puede tomar en condiciones de ayuno o con alimentos, es decir, independientemente de los alimentos, se recomienda realizar un único estudio de BE en condiciones de ayuno para demostrar la BE;
- cuando se trate de un medicamento cuyo prospecto indique que se debe tomar solo con alimentos por razones farmacocinéticas, es decir, aumentar la absorción o reducir la variabilidad, se recomienda realizar un único estudio de BE con alimentos para demostrar la BE;
- en el caso de un medicamento cuyo prospecto indique que se tome solo con alimentos por razones de tolerabilidad, por ej., irritación gástrica u otras razones no farmacocinéticas, es aceptable un único estudio de BE que se realice ya sea en condiciones de ayuno o con alimentos para demostrar la BE.

No obstante, en el caso de los productos de alto riesgo, se deben realizar estudios de BE, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos, independientemente de lo que indique el prospecto del medicamento con respecto a la ingesta de alimentos, si la seguridad lo permite.

En los casos en los que se recomiende la BE tanto en condiciones de ayuno como con alimentos, es aceptable realizar dos estudios de BE separados, cruzados y de dos vías, o un estudio de BE cruzado de cuatro vías.

Estandarización con respecto a los alimentos y el agua

En el caso de los estudios realizados en condiciones de ayuno, los participantes deben mantener un ayuno de, al menos, 8 horas antes de la administración del fármaco. Se les debe permitir a los participantes ingerir tanta agua como deseen, excepto 1 hora antes y 1 hora después de la administración del fármaco. La dosis se debe administrar con agua en la misma temperatura y volumen, en el rango de 150 a 250 mililitros (ml). En los estudios de dosis única y en los días de muestreo farmacocinético de los estudios de dosis múltiples, no se debe permitir la ingesta de alimentos durante, al

menos, 4 horas posdosis en cada día de administración del fármaco. Los alimentos que se ingieran durante el período de internación de un estudio se debe estandarizar con respecto a la composición y el tiempo.

En el caso de estudios realizados con ingesta de alimentos, se deben aplicar los mismos controles con la excepción de que se debe proporcionar una comida previa a la dosis. En un estudio de BE realizado con alimentos, se recomienda que los participantes comiencen la comida 30 minutos antes de la administración del medicamento y consuman la comida completa en un período de 30 minutos.

Si se realizan estudios de BE tanto en condiciones de ayuno como con alimentos, es decir, en el caso de los productos de alto riesgo, los estudios de BE realizados con alimentos deben emplear una comida que presente el potencial de causar el mayor efecto en la fisiología gastrointestinal. La comida debe ser alta en grasas (aproximadamente 50 % del contenido calórico total de la comida) y alta en calorías (aproximadamente 900 a 1000 kcal), y debe estar compuesta de aproximadamente 150, 250 y 500-600 kcal de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente. Se conoce que puede haber situaciones en las que sea apropiado administrar una comida predosis con un contenido calórico/lipídico diferente de estas recomendaciones, por ej., en estudios realizados en poblaciones de pacientes que no puedan tolerar la composición recomendada para la comida.

No obstante, si se necesita solo un estudio de BE realizado con alimentos para un producto sin alto riesgo, se puede administrar una comida ya sea alta en grasas y alta en calorías o baja en grasas y baja en calorías, por ej., una comida de aproximadamente 500 kcal con aproximadamente 25 % de calorías lipídicas. Si el prospecto del producto comparador especifica claramente el tipo de comida que se debe consumir al momento de la administración del medicamento, entonces se debe emplear dicha comida en el estudio de BE.

Se debe describir la composición del contenido de proteínas, carbohidratos y lípidos de la comida que se administre (especificada en gramos, kcal y contenido calórico relativo [%]) en el protocolo del estudio.

En todas las situaciones, los participantes se deben abstener de consumir alimentos y bebidas que se conoce que interactúan con la función circulatoria, de transporte gastrointestinal, enzimática gastrointestinal, hepática o renal, por ej., bebidas alcohólicas o cafeinadas o ciertos jugos de frutas como el de pomelo, durante un período adecuado antes de y durante el estudio. Además, puesto que la absorción del fármaco puede verse afectada por los tiempos de tránsito gastrointestinal y los flujos sanguíneos regionales, se debe estandarizar la postura y la actividad física.

2.1.6 Dosis o concentración en análisis

En una solicitud que contenga múltiples concentraciones, la concentración a utilizar en el estudio de BE depende de la proporcionalidad de la dosis en farmacocinética y la solubilidad de la sustancia activa. En general, la concentración más alta que se vaya a comercializar, se puede administrar como una única unidad. Asimismo, se puede aceptar la selección de una concentración más baja, si por razones de seguridad y/o tolerabilidad no se les puede administrar la concentración más alta a los participantes sanos y se ha documentado la farmacocinética proporcional a la dosis, en función de la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) a lo largo del intervalo de concentraciones. Si se garantiza suficiente sensibilidad bioanalítica, se pueden administrar múltiples unidades de la concentración más alta, siempre que la dosis única total permanezca dentro del rango de dosis indicado en el

prospecto y la dosis total sea segura para su administración a los participantes del estudio.

A fin de determinar la proporcionalidad de la dosis en farmacocinética, el solicitante debe remitirse al prospecto del medicamento comparador aprobado. Si no se dispone de tal información, el solicitante debe considerar todas las fuentes de datos disponibles. En general, la evaluación de la proporcionalidad de la dosis debe considerar un estudio de dosis única y debe considerar que la C_{max} y el AUC son parámetros farmacocinéticos apropiados a tal efecto. En general, la farmacocinética se puede considerar proporcional a la dosis si la diferencia de la media de la C_{max} y el AUC ajustados por la dosis no excede el 25 %, cuando se compara el rango de concentraciones propuesto. A los fines de una exención de concentración adicional, se evalúan el AUC y la C_{max} para demostrar proporcionalidad, no obstante, si los datos disponibles determinan una farmacocinética proporcional a la dosis para el AUC, pero los datos disponibles de la C_{max} son insuficientes para obtener una conclusión, por ej., debido a la variabilidad, la farmacocinética se puede tratar como proporcional a la dosis. Si no se dispone de datos para determinar la proporcionalidad de la dosis, los estudios de BE se deben realizar con las concentraciones más bajas y más altas de la serie de concentraciones propuestas.

En el caso de aumentos no proporcionales en el AUC y/o Cmax con dosis en aumento puede haber una diferencia entre las concentraciones con respecto a la sensibilidad para detectar potenciales diferencias entre formulaciones.

En los casos documentados de aumentos mayores a los proporcionales en el AUC y/o Cmax con dosis en aumento, a lo largo del rango de concentraciones propuesto, en general, el estudio de BE se debe realizar a la concentración más alta.

Cuando se documenten aumentos menores a los proporcionales en el AUC y/o Cmax con dosis en aumento, a lo largo del rango de concentraciones propuesto, se debe determinar la BE con la concentración más baja, si esto se debe a saturación de absorción. Si el aumento menor al proporcional en el AUC y/o Cmax con dosis en aumento se genera por la limitada solubilidad del fármaco, los estudios de BE se deben realizar tanto con la concentración más baja como con la más alta. Si se desconoce la razón de un aumento menor a la proporcionalidad de la dosis, los estudios de BE se deben realizar tanto con la concentración más baja como con la más alta. Si el medicamento es de alto riesgo (véase la sección 2.1.5), en general, se requieren un estudio de BE con ayuno y con alimentos a la concentración más alta y un estudio de BE con ayuno a la concentración más baja.

2.1.7 Porciones que se deben medir

2.1.7.1 Fármaco madre comparado con su metabolito

La demostración de BE se debe fundamentar en el análisis del fármaco madre debido a que el perfil concentración-tiempo del fármaco madre, en general, se considera más sensible para detectar una diferencia entre formulaciones que los datos del metabolito. Esto también aplica a los profármacos. No obstante, algunos profármacos se eliminan rápidamente, dificultando la demostración de BE basada en los datos del fármaco madre, puesto que los niveles de fármaco madre son demasiado bajos para permitir una medición bioanalítica confiable. En esta situación, es aceptable demostrar la BE en función de un metabolito primario, es decir, un metabolito de primer paso del fármaco madre, sin medir el compuesto madre.

En casos infrecuentes, la demostración de BE basada en el fármaco madre solamente

puede no ser suficiente y también se debe considerar el metabolito activo primario, por ej., fármacos que forman metabolitos en la pared intestinal o el metabolismo del lumen intestinal que contribuyen a la eficacia o seguridad. Se pretende abordar situaciones en las que la formación del metabolito podría verse afectada por diferencias en la formulación, que pueden no ser detectables al medir niveles sistémicos del fármaco madre.

2.1.7.2 Enantiómeros comparados con racematos

En general, se acepta el empleo de un ensayo bioanalítico aquiral para medir el racemato. No obstante, se debe realizar un ensayo estereoselectivo que mida enantiómeros individuales en estudios de BE, cuando se sabe que se cumplen todas las siguientes condiciones:

a) los enantiómeros muestran propiedades farmacodinámicas diferentes;
b) los enantiómeros muestran propiedades farmacocinéticas diferentes; y
c) la tasa de exposición (AUC) de los enantiómeros se modifica debido a una diferencia en la tasa de absorción.

Es suficiente demostrar la BE solo para el enantiómero activo en los casos en los que un enantiómero esté inactivo (o contribuya escasamente) con respecto a tanto la seguridad como la eficacia.

2.1.8 Consideraciones para el cronograma de muestreo

El cronograma de muestreo en un estudio de BE debe comprender la curva concentración-tiempo, con la inclusión de una muestra predosis, muestras en la fase de absorción, muestras frecuentes en el tiempo esperado hasta la concentración máxima observada (t_{max}) y suficientes muestras para asegurar un cálculo confiable del grado de exposición, que se obtiene cuando el $AUC_{(0-t)}$ comprende, al menos, el 80 % del $AUC_{(0-inf)}$. En general, el período de muestreo debe ser, al menos, tres veces la vida media de eliminación terminal del fármaco, a menos que se aplique un AUC truncada apropiada, es decir, $AUC_{(0-72h)}$. A fin de obtener un cálculo de los parámetros farmacocinéticos correspondientes, se debe recolectar un número suficiente de muestras por participante por período, distribuidas en todas las fases de disposición del fármaco.

Se debe registrar la hora exacta en la que se toman las muestras, a fin de obtener el tiempo transcurrido con respecto a la administración del fármaco, y el muestreo se debe espaciar para que la C_{max}, el $AUC_{(0-t)}$ y la constante de eliminación (k_{el}) terminal aparente se puedan calcular con exactitud.

Puede haber inexactitudes considerables en los cálculos de la k_{el} si se calcula la constante a partir de una regresión lineal en función de un número pequeño de datos. A fin de reducir estas inexactitudes, se recomienda utilizar tres o más puntos de datos en la fase logarítmica lineal terminal de la curva concentración-tiempo para calcular la k_{el}.

En estudios de dosis múltiples, la muestra predosis se debe tomar inmediatamente antes de la administración, es decir, dentro de los 5 minutos de la administración, y se recomienda tomar la última muestra dentro de los 10 minutos del tiempo nominal para que el intervalo de dosis asegure una determinación exacta del $AUC_{(0-tauSS)}$.

2.1.8.1 Primer punto de C_{max}

El cronograma de muestreo debe incluir un muestreo frecuente cerca del t_{max}

anticipado para arrojar un cálculo confiable de la C_{max}. Se debe evitar, especialmente, la ocurrencia de la C_{max} en el primer punto de tiempo de muestreo posdosis, con una meticulosa consideración de las propiedades farmacocinéticas conocidas del fármaco y la elección de un adecuado cronograma de muestreo temprano. Por ejemplo, en el caso de medicamentos con absorción rápida, la recolección de muestras sanguíneas en un punto de tiempo temprano, entre 5 y 15 minutos después de la administración, seguida por la recolección de muestras adicionales, por ej., de dos a cinco muestras en la primera hora después de la administración, en general, es suficiente para evaluar las concentraciones pico del fármaco. Cuando la absorción es rápida, en general no se esperan puntos de tiempo antes de los 5 minutos.

En el caso de participantes en los que la C_{max} ocurre en el primer tiempo de muestreo posdosis, es posible que no se haya obtenido la C_{max} real, dado que podría haber ocurrido en un punto de tiempo anterior. Cuando esto sucede, se debe abordar la solidez de los resultados del estudio con respecto a la C_{max} potencialmente no detectada. Esto podría incluir un análisis adicional del que se eliminen los datos de los participantes afectados.

2.1.8.2 Consideraciones sobre fármacos con vida media prolongada y AUC truncada

Al truncar el AUC en medicamentos de administración oral de LI conocidos por mostrar vidas medias de eliminación más prolongadas, es decir, 24 horas o más, se mitiga el desafío clínico de un muestreo y seguimiento prolongados. En el caso de dichos medicamentos, se puede utilizar el AUC(0-72h) en lugar del AUC(0-t) para comparar el grado de absorción. Un período de 72 horas es adecuado para asegurar la compleción del tránsito gastrointestinal del medicamento y la absorción de la sustancia activa.

2.1.8.3 Exposición temprana

En el caso de medicamentos de administración oral de LI, en general, se puede demostrar la BE a través de la medición de la tasa y el grado de absorción, es decir, C_{max} y $AUC_{(0-t)}$. No obstante, en algunas situaciones, la C_{max} y el $AUC_{(0-t)}$ pueden ser insuficientes para evaluar adecuadamente la BE entre dos medicamentos, por ej., cuando el comienzo temprano de la acción es clínicamente relevante. En estos casos, se puede aplicar un parámetro adicional, como un área bajo la curva de concentración en función del tiempo entre dos puntos de tiempo específicos (pAUC) o t_{max}. En general, en el caso de pAUC, se evalúa a partir del tiempo de la administración del fármaco hasta un punto de tiempo predeterminado que se relaciona con una medida farmacodinámica clínicamente relevante. Las muestras se deben espaciar a fin de que el pAUC se pueda calcular con precisión.

2.2 Análisis de datos en el diseño de estudio no replicado

2.2.1 Consideraciones para la población de análisis de bioequivalencia

Es imperativo definir claramente todos los criterios que los participantes del estudio deben cumplir para la inclusión y exclusión de la población de análisis de BE en el protocolo del estudio. Se debe documentar cualquier exclusión de la población de análisis de BE, por ej., participantes que se retiran del estudio, que presentan incumplimientos del protocolo o experimentan molestias gastrointestinales que puedan afectar potencialmente la absorción, antes del análisis bioanalítico.

2.2.1.1 Eliminación de datos debido a una baja exposición

En general, los estudios de BE tienen un número más reducido de participantes comparados con otros ensayos clínicos. Un valor extremo en el conjunto de datos puede tener un gran impacto en el resultado del estudio de BE. Si bien las pruebas estadísticas pueden identificar valores extremos en las variables farmacocinéticas, dichos datos no se deben eliminar del análisis estadístico de los estudios de BE solamente por ese motivo. Solo se deben eliminar del análisis estadístico los datos originados en incumplimientos del protocolo documentados en el momento. Se debe incluir un plan prospectivo en el protocolo del estudio para eliminar datos del análisis estadístico de BE.

De lo anterior se puede exceptuar a los participantes que presenten concentraciones no medibles o solo concentraciones muy bajas después de la administración del producto comparador o del producto en estudio. Se considera que un participante presenta concentraciones muy bajas si el AUC de ese período es de menos del 5 % de la media geométrica del AUC del medicamento en cuestión, que se debe calcular sin incluir los datos del participante. Estas concentraciones muy bajas se consideran el resultado del incumplimiento del participante y, en la medida de lo posible, se deben evitar documentando la inspección bucal de los participantes tras la administración de la medicación del estudio para corroborar que los participantes hayan tragado el medicamento. La exclusión de datos por este motivo solo se acepta en casos excepcionales, en general con no más de 1 participante en cada estudio, y puede generar cuestionamientos sobre la confiabilidad de la administración de la dosis.

Los datos de los estudios de readministración de dosis, es decir, los estudios en los que un subgrupo de participantes del estudio original recibe una dosis nuevamente, no se consideran evidencia para sustentar la eliminación de valores extremos del análisis estadístico.

Se debe tener en cuenta que se deben presentar todos los datos de los participantes, y se deben señalar los potenciales valores extremos con la apropiada documentación al presentar la solicitud.

2.2.2 Presentación de datos

2.2.2.1 Datos de la concentración en función del tiempo

Tanto en los productos en estudio como en los productos comparadores, la concentración del fármaco en un líquido biológico idóneo, por ej., plasma, suero o sangre, determinado en cada punto de tiempo de muestreo se debe tabular por cada participante del estudio, junto con la estadística descriptiva. Estos datos se deben presentar en la escala original, es decir, como concentraciones del fármaco medidas y sin ajustes. Se deben señalar claramente los desvíos del protocolo, por ej., las muestras no tomadas o las muestras con un significativo desvío de tiempo. Se deben medir las concentraciones del fármaco de las muestras del estudio conforme la guía ICH M10, *Validación del método bioanalítico y análisis de las muestras del estudio*.

Se deben proporcionar dos gráficos de concentración-tiempo (lineal y log-lineal) de tanto el producto en estudio como del comparador, individualmente por cada participante. Asimismo, se deben presentar dos gráficos de concentración-tiempo (lineal y log-lineal) de tanto el producto en estudio como del comparador con respecto a las concentraciones medias del fármaco de todos los participantes. En el caso de los gráficos individuales de concentración-tiempo de los participantes, las concentraciones del fármaco se deben graficar en función del tiempo usando los tiempos de muestreo

reales. En los gráficos de concentración-tiempo media, las concentraciones del fármaco se deben graficar usando los tiempos de muestreo nominales.

2.2.2.2 Análisis farmacocinético

En los estudios de dosis única, se deben tabular los siguientes parámetros farmacocinéticos por cada combinación participante-formulación: 1) parámetros primarios del análisis de BE: $AUC_{(0-t)}$, C_{max} y, cuando corresponda, parámetros de exposición temprana (véase la sección 2.1.8.3), y 2) parámetros analíticos adicionales para evaluar la aceptabilidad del estudio de bioequivalencia: $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$, t_{max}, k_{el} y $t_{1/2}$. En los estudios de dosis única, el $AUC_{(0-t)}$ debe comprender, al menos, el 80 % del $AUC_{(0-inf)}$. Si el porcentaje del $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ es inferior al 80 % en más de 20 % de las observaciones, es posible que se deba tratar la validez del estudio en la presentación. Si el AUC se trunca a 72 horas en fármacos de vida media prolongada, el principal parámetro de análisis del AUC es $AUC_{(0-72h)}$ y no se necesitan los siguientes parámetros adicionales: $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$, k_{el} y $t_{1/2}$.

El resumen de la estadística que se debe informar incluye el número de observaciones, la media geométrica, el coeficiente de variación, la mediana, la media aritmética, la desviación estándar, el mínimo y el máximo. Se debe calcular cada parámetro farmacocinético aplicando el tiempo de muestreo real para cada punto de datos de concentración. Se deben informar los métodos no compartimentales que se utilicen para derivar los parámetros farmacocinéticos a partir de los datos crudos, por ej., el método trapezoidal lineal para el AUC y el número de puntos de datos de la fase log-lineal terminal que se utilice para calcular la k_{el}.

En los estudios de dosis múltiples, los solicitantes deben documentar una administración de dosis y un muestreo apropiados para demostrar la obtención del estado de equilibrio. En los estudios de estado de equilibrio, se deben tabular los siguientes parámetros farmacocinéticos: 1) parámetros primarios de análisis: C_{maxSS} y $AUC_{(0-tauSS),}$ y 2) parámetros adicionales de análisis: C_{tauSS}, C_{minSS}, C_{avSS}, grado de fluctuación, oscilación y t_{max}.

Cualquier concentración informada como por debajo del límite de cuantificación inferior (LLOQ) se debe tratar como cero en los cálculos de los parámetros farmacocinéticos. Los valores inferiores al LLOQ se deben omitir del cálculo de k_{el} y$t_{1/2}$.

2.2.2.3 Diferencias de potencia en las partidas

Se deben presentar los resultados del ensayo de potencia de los productos en estudio y los productos comparadores. Las potencias del lote del producto en estudio y del lote de producto comparador no deben diferir en más de 5 %. En casos excepcionales donde no se pueda obtener un lote de producto comparador con un contenido de fármaco medido dentro del 5 % de un lote de producto en estudio, se acepta la corrección de la potencia con la debida justificación (por ej., datos de potencia de múltiples partidas de producto comparador, disponibilidad comercial) y en consideración de toda la evidencia. Si se corrige la potencia, se debe especificar esta intención en el protocolo del estudio. Se debe presentar el análisis de tanto los datos no corregidos como de los datos con la potencia corregida. Si se justifica corregir la potencia, los datos de la potencia corregida deben cumplir los estándares de BE aplicables.

2.2.3 Análisis estadístico

2.2.3.1 Consideraciones generales

Los análisis estadísticos deben incluir todos los datos de todos los participantes que presenten datos evaluables para los medicamentos en comparación. Las decisiones de excluir participantes de la población de análisis de BE, por ej., debido a un muestreo incompleto o el incumplimiento del protocolo, se deben documentar al final del segmento de muestreo clínico sanguíneo del estudio y antes del análisis de la muestra del participante. No se considera aceptable un estudio si contiene menos de 12 participantes que presenten datos evaluables para el análisis estadístico primario en un diseño cruzado o en cada rama de tratamiento en un diseño paralelo.

En los estudios de más de dos ramas de tratamiento, por ej., un estudio de cuatro períodos que evalúa las condiciones con ayuno y con alimentos (véase la sección 2.1.5) o un estudio de tres períodos que incluye dos productos comparadores o dos productos en estudio (véase la sección 2.2.5), el análisis de cada comparación se debe realizar excluyendo los datos de las ramas de tratamiento que no sean pertinentes a la comparación en cuestión.

La evaluación de BE se basa en intervalos de confianza de 90 % para la razón de la media geométrica (en estudio/comparador) en los parámetros farmacocinéticos primarios en consideración. Este método es equivalente a dos pruebas t unilaterales con hipótesis nula de bioinequivalencia en el nivel de significancia del 5 %. Los datos farmacocinéticos se deben convertir antes del análisis mediante una conversión logarítmica.

El modelo a utilizar para el análisis estadístico se debe especificar en el protocolo del estudio. El análisis estadístico debe tener en cuenta las fuentes de variación de las que se puede asumir razonablemente que tienen un efecto en la variable de respuesta. No se aceptan los ajustes *post hoc* y los generados por datos para el análisis estadístico primario.

El informe del análisis de datos debe ser suficientemente detallado para permitir que se repitan los análisis farmacocinéticos y estadísticos, por ej., se deben presentar los datos sobre el tiempo real de la toma de muestra sanguínea después de la administración, las concentraciones del fármaco, los valores de los parámetros farmacocinéticos de cada participante en cada período y el esquema de aleatorización.

2.2.3.2 Estudios de diseño cruzado

Los estudios aleatorizados de diseño cruzado no replicado, se deben analizar mediante un método paramétrico apropiado, por ej., un modelo lineal general o un modelo mixto. El modelo debe presentar las tablas resultantes de dichos análisis, incluidas las pruebas estadísticas apropiadas de todos los efectos, por ej., un resumen de las pruebas de la secuencia, el participante dentro de la secuencia, el período y los efectos de la formulación. El análisis estadístico primario debe incluir todos los datos de todos los participantes que aporten datos evaluables para tanto el producto en estudio como el producto comparador.

2.2.3.3 Arrastre

No se considera relevante una prueba para detectar arrastre y no se la debe considerar como fundamento de decisiones con respecto al análisis, por ej., análisis del primer período solamente. En los estudios cruzados, el potencial de arrastre puede abordarse directamente en el examen de las concentraciones plasmáticas pre-tratamiento en el período 2 y con posterioridad, si corresponde, por ej., en el período 3 de un estudio

de 3 períodos.

En los estudios de dosis única, si hay participantes que presentan una concentración predosis mayor al 5 % del valor de C_{max} para el participante en ese período, el análisis estadístico primario se debe realizar excluyendo los datos de ese período, lo que puede conllevar la exclusión del participante, como se observa en la sección 2.2.3.2.

2.2.3.4 Estudios de diseño paralelo

El análisis estadístico de estudios aleatorizados de diseño paralelo debe reflejar muestras independientes. Las características demográficas u otras covariables pertinentes que se conoce afectan la farmacocinética se deben equilibrar en los grupos, en la medida de lo posible. Por lo tanto, se recomienda estratificar el procedimiento de aleatorización en función de un número limitado de factores conocidos pertinentes. También se recomienda dar cuenta de dichos factores en el análisis estadístico primario.

2.2.3.5 Estudios de diseño con grupos múltiples

Los requisitos del tamaño de la muestra y/o la logística del estudio pueden requerir que los estudios se realicen con grupos de participantes. El estudio de BE debe estar diseñado para minimizar el efecto del grupo en el estudio. La combinación de múltiples factores puede complicar la designación del grupo.

Se debe determinar la BE sobre la base del efecto general del tratamiento en la totalidad de la población del estudio. El modelo estadístico debe tener en cuenta la condición de multigrupo del estudio de BE, por ej., utilizando un modelo que incluya términos para los grupos, secuencias, secuencias por grupos, participantes dentro de las secuencias por grupo, períodos dentro del grupo y la formulación. El término de interacción de grupo por tratamiento no se debe incluir en el modelo. No obstante, los solicitantes deben evaluar el potencial de heterogeneidad del efecto del tratamiento en los grupos y tratar su potencial impacto en los datos del estudio, por ej., mediante la investigación de la interacción grupo por tratamiento en un análisis de respaldo y estimación de la estadística descriptiva por grupo.

En estudios de BE multicéntricos, cuando haya muy pocos participantes en algunos centros, se pueden incorporar estos participantes a un grupo, a fin de considerarlos en el análisis estadístico. Las reglas para incorporar participantes a un grupo se deben especificar en el protocolo del estudio y se recomienda un análisis de sensibilidad.

2.2.4 Criterios de bioequivalencia

Para la mayoría de los medicamentos, los parámetros farmacocinéticos para demostrar BE incluyen C_{max} y $AUC_{(0-t)}$ en estudios de dosis única y C_{maxSS} y $AUC_{(0-tauSS)}$ en estudios multidosis.

En el caso de fármacos que presenten una vida media de eliminación prolongada, se puede usar el $AUC_{(0-72h)}$ como $AUC_{(0-t)}$ (véase la sección 2.1.8.2).

El intervalo de confianza del 90 % para la razón de la media geométrica de estos parámetros farmacocinéticos utilizados para determinar la BE debe permanecer dentro de un rango de 80,00 – 125,00 %.

En el caso de los fármacos en los que es clínicamente relevante evaluar la exposición temprana o el comienzo temprano de acción, se debe utilizar un parámetro farmacocinético adicional para establecer la BE (véase la sección 2.1.8.3).

2.2.5 Estudios con productos comparadores múltiples y productos en estudio múltiples

2.2.5.1 Productos comparadores múltiples

Para demostrar la BE entre un producto en estudio y múltiples productos comparadores puede ser necesario cumplir los requisitos de múltiples jurisdicciones. Es aceptable incluir productos comparadores de diferentes regiones en un ensayo, a fin de agilizar la demostración de BE realizando un único estudio cruzado de orden superior con múltiples productos comparadores.

En estudios con múltiples productos comparadores, no es necesario corregir la multiplicidad, es decir, ajustar el alfa, puesto que los productos comparadores se consideran independientes y específicos por región.
Las decisiones sobre un producto en estudio con respecto a un único producto comparador dentro de una única jurisdicción se toman de manera independiente.

Es posible que los resultados cumplan los criterios de aceptación de BE en un producto comparador específico de una región, pero que no cumplan los criterios de aceptación de BE de otro producto comparador específico de otra región. En ese caso, la BE se demuestra con respecto a un producto comparador y no se demuestra con respecto al otro producto comparador. El protocolo debe especificar los principales objetivos del estudio y las comparaciones que se deban realizar.

Se deben incluir los resultados completos del estudio de todas las comparaciones realizadas en el informe del estudio clínico.

2.2.5.2 Múltiples productos en estudio

Puede ser necesario demostrar BE entre múltiples productos en estudio y el producto comparador, por ej., incluir diferentes formulaciones en estudio que pueda ser necesario investigar debido a necesidades de desarrollo de fármacos. A fin de agilizar la demostración de BE, se permite realizar un único estudio de BE de diseño cruzado con múltiples productos en estudio.

La necesidad de corregir la multiplicidad en ensayos pivotales depende de los objetivos subyacentes del ensayo:

a) si el objetivo es alcanzar la BE para todas las formulaciones en estudio con respecto al producto comparador, no es necesario ajustar el alfa;
b) si el objetivo es demostrar la BE para cualquiera de las formulaciones en estudio, puede ser necesario ajustar la multiplicidad (alfa).

El objetivo del ensayo y método para corregir la multiplicidad se debe especificar en el protocolo del estudio.

3 TEMAS ESPECÍFICOS

3.1 Compuestos endógenos

En algunos casos, los compuestos endógenos son idénticos al fármaco que se administra. Con estos fármacos, puede ser desafiante determinar la cantidad de fármaco liberada de la forma farmacéutica y absorbida, para evaluar la BE. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, es importante medir las concentraciones endógenas basales en matrices biológicas, por ej., sangre, plasma u orina, y sustraer estas

concentraciones de las concentraciones totales medidas en cada participante, después de que se le administra el medicamento.

Cuando las concentraciones endógenas se ven afectadas por la dieta, se debe considerar restringir o estandarizar las ingestas dietarias del fármaco antes de y durante el estudio.

El método exacto para la corrección basal se debe especificar y justificar en el protocolo del estudio. Las concentraciones endógenas basales múltiples se deben medir en cada participante en el período previo a la administración del fármaco en estudio. Las concentraciones basales de la media temporal o las ajustadas por tiempo se sustraen de las concentraciones posdosis en el caso de estos participantes, en una manera apropiada y según las propiedades farmacocinéticas del fármaco. En el método de media temporal, se puede utilizar tanto el valor de la media como de la mediana.

Las concentraciones basales se deben determinar para cada período y la corrección basal debe ser específica del período. Se debe asegurar que el período de lavado sea de una duración adecuada, puesto que los efectos del arrastre no se pueden detectar fácilmente. Si una corrección de la línea basal arroja como resultado un valor de concentración negativo, el valor se debe considerar cero.

Se deben realizar análisis farmacocinéticos y estadísticos en los datos de la línea basal tanto corregidos como no corregidos. En general, la determinación de BE se debe fundamentar en los datos basales corregidos.

Cuando se considere necesario asegurar una adecuada separación de las concentraciones inducidas por el tratamiento con respecto a los valores basales, se puede administrar una dosis alta en estudios de BE de compuestos endógenos, si la dosis se tolera bien y se conserva la proporcionalidad de la dosis en la farmacocinética. Alternativamente, se puede evitar la necesidad de corregir la línea basal, si se reclutan participantes del estudio con producciones bajas o inexistentes de los compuestos endógenos.

3.2 Otras formas farmacéuticas de liberación inmediata

3.2.1 Comprimidos bucodispersables

Los comprimidos bucodispersables se deben administrar en estudios de BE en concordancia con el prospecto del producto comparador con respecto a la ingesta de agua.

Si el prospecto del producto comparador indica que el comprimido bucodispersable se puede tomar con o sin agua, los productos en estudio y los comparadores se deben administrar en el estudio de BE sin agua, dado que este se considera el escenario más diferenciador. Entonces, se puede inferir la BE de los comprimidos bucodispersables en estudio y comparadores que se tomen con agua.

Si se procura aplicar nuevas indicaciones de uso/instrucciones, por ej., comprimidos bucodispersables como extensión a otro medicamento de administración oral de LI, se pueden realizar estudios de BE para determinar si el comprimido bucodispersable es bioequivalente al producto comparador. En esta situación, el comprimido bucodispersable se debe administrar en concordancia con su uso previsto y comparar con el producto comparador administrado según su prospecto.

Si las nuevas indicaciones de uso/instrucciones indican que el comprimido bucodispersable se puede tomar con y sin agua, se recomienda un estudio de BE de 3 ramas para demostrar la BE del comprimido bucodispersable administrado con y sin agua, con respecto al producto comparador administrado según su prospecto.

En estudios que evalúen el comprimido bucodispersable sin agua, se recomienda humedecer la boca ingiriendo una pequeña cantidad de agua, por ej., 20 ml, inmediatamente antes de aplicar el comprimido bucodispersable en la lengua. Se recomienda no permitir la ingesta de líquidos antes de transcurrida 1 hora después de la administración.

Otras formulaciones orales como las películas bucodispersables, los comprimidos o las películas bucales y los comprimidos sublinguales se pueden manejar de manera similar a la descripta anteriormente sobre los comprimidos bucodispersables.

3.2.2 Comprimidos masticables

Los comprimidos masticables se deben administrar en estudios de BE en concordancia con las indicaciones del prospecto del producto comparador, con respecto a la ingesta de agua.

Si el prospecto del producto comparador indica que el comprimido masticable se puede tomar con o sin agua, los productos en estudio y los comparadores se deben administrar en el estudio de BE sin agua, dado que este se considera el escenario más diferenciador. Entonces, se puede inferir la BE de los comprimidos masticables en estudio y comparadores que se tomen con agua.

En el caso de que se procuren nuevas indicaciones de uso/instrucciones, por ej., comprimidos masticables como extensión a otro medicamento de administración oral de LI, se pueden realizar estudios de BE para determinar si el comprimido masticable es bioequivalente al producto comparador. En esta situación, el comprimido masticable se debe administrar en concordancia con sus indicaciones previstas y comparar con el producto comparador administrado según su prospecto.

Si las nuevas indicaciones de uso/instrucciones definen que el comprimido masticable se puede tomar con y sin agua, se recomienda un estudio de BE de 3 ramas para demostrar la BE del comprimido masticable, administrado con y sin agua, con respecto al producto comparador administrado según su prospecto.

3.2.3 Suspensiones orales

En caso de comprimidos, granulados y polvos cuyas indicaciones solo prevean su dispersión en un líquido antes de su administración como suspensión oral, se deben realizar estudios de BE, según el prospecto del producto comparador.

En el caso de que se procuren nuevas indicaciones de uso/instrucciones, por ej., suspensión oral en extensión a otro medicamento de administración oral de LI, se pueden realizar estudios de BE para determinar si la suspensión oral es bioequivalente al producto comparador. En esta situación, la suspensión oral se debe administrar en concordancia con sus indicaciones previstas y comparar con el producto comparador administrado según su prospecto.

3.3 Combinación de dosis fija

El diseño de estudios de BE para productos con combinación de dosis fija debe aplicar

los principios descriptos en esta guía. Se debe determinar la BE mediante un esquema de muestreo farmacocinético idóneo para determinar los parámetros farmacocinéticos de los componentes individuales (fármacos) y mediante métodos bioanalíticos validados para determinar los fármacos individuales en presencia del/de los otro/s componente/s, en el producto combinado. Los parámetros farmacocinéticos que se deben evaluar e informar son los que, en general, se necesitan para cada fármaco en una formulación como entidad única. La BE se debe demostrar con respecto a todos los componentes (fármacos) en el producto de dosis fija combinada según los principios descriptos en esta guía. La no demostración de BE de un componente de la combinación de dosis fija deriva en la incapacidad para demostrar la BE en la totalidad del producto de combinación de dosis fija propuesto.

Se puede demostrar la BE de todos los componentes (fármacos) de los productos en dosis fija combinada con un único estudio, o un estudio independiente por cada componente, si se lo justifica.

3.4 Dependencia del pH

La absorción de sustancias activas con solubilidad dependiente del pH puede verse afectada por el pH gástrico. Este impacto en la absorción del fármaco se puede alterar debido al uso de, por ejemplo, excipientes modificadores del pH o una forma salina específica en la formulación. Además, la formulación del producto comparador terminado comercializado puede proceder de un extenso programa de desarrollo de formulación, resultante en, por ejemplo, una formulación específica sin efecto en la absorción del fármaco debido a diferencias en el pH gástrico. Por lo tanto, en ciertas situaciones, en general, es necesaria una evaluación de BE adicional con tratamiento concomitante de un medicamento modificador del pH, si se cumple la totalidad de los siguientes criterios:

a) los medicamentos en comparación contienen una sustancia activa con solubilidad dependiente del pH en un rango de pH de 1,2 – 6,8;
b) se espera que el medicamento se tome con agentes reductores de ácido, por ej., inhibidores de bomba de protones, o que se utilice en ciertas poblaciones, por ej., pacientes con aclorhidria;
c) hay diferencias cualitativas o cuantitativas en el/los excipiente/s modificador/es del pH, diferencias significativas en el proceso de fabricación que pueden afectar la absorción del fármaco debido a diferencias en el pH gástrico, o diferencias en la forma salina o polimórfica que posee una solubilidad dependiente del pH diferente.

En el caso de productos sin alto riesgo, el estudio con tratamiento concomitante de un medicamento modificador del pH se debe realizar en la misma condición con respecto al ayuno o ingesta de alimento, según se aborda en la sección 2.1.5.

Si el medicamento es de alto riesgo (véase la sección 2.1.5), en general, sería necesario un estudio de BE en condición de ayuno con tratamiento concomitante de un medicamento modificador del pH, además de estudios de BE con ayuno y con alimentos. No obstante, en el caso de medicamentos cuya indicación sea que solo se administren con alimentos, el estudio con tratamiento concomitante de un medicamento modificador del pH se debe realizar con ingesta de alimentos.

Los solicitantes pueden proporcionar una justificación científica para demostrar que un estudio de BE en una situación de pH gástrico alterado puede no ser necesario. Tal justificación se debe fundamentar en la totalidad de la evidencia del perfil pH-

solubilidad de la sustancia activa, el impacto de los excipientes, el diseño de la formulación y la fabricación, por ej., una formulación diseñada para resolver los efectos del pH, el grado de las diferencias entre los productos en estudio y los comparadores y las pruebas de disolución comparativas en múltiples pH. Se pueden aplicar el modelado y la simulación, por ej., el modelado farmacocinético con base fisiológica apropiadamente validado o modelos de absorción semimecanicistas, así como la simulación de BE virtual, que se pueden utilizar para, además, evaluar el riesgo de bioinequivalencia.

4 DOCUMENTACIÓN

El informe del estudio de BE debe incluir la documentación completa de su protocolo, realización y evaluación. Se lo debe redactar en conformidad con la guía ICH E3, Estructura y Contenido de Informes Estudios Clínicos.

Se deben declarar los nombres y las afiliaciones del investigador responsable o los investigadores responsables, del centro del estudio y el período de su ejecución.

Asimismo, en el informe del estudio, se debe proporcionar el historial de inspecciones de estudios de BE realizados en el centro clínico en cuestión en los últimos cinco años previos a la compleción del estudio, pero se lo puede proporcionar alternativamente en el Documento Técnico Común (CTD).

Se deben informar el nombre, la concentración, la forma farmacéutica, el número de lote, el titular de la autorización de comercialización, la fecha de vencimiento y el país de compra.

Los certificados de análisis (CoA), o documentos equivalentes, de los lotes de producto en estudio y comparadores utilizados en el estudio se deben incluir como anexo al informe del estudio. Se recomienda que los CoA se generen dentro de los 6 meses previos al comienzo del período 1 del estudio.

Se debe informar la identidad del medicamento utilizado en el estudio, es decir, la forma farmacéutica, la concentración, el número de lote y el contenido medido (% declarado en el prospecto). Además, se deben indicar el tamaño del lote, la fecha de fabricación y, de conocerse, la fecha de vencimiento, así como la composición cualitativa y cuantitativa del producto en estudio, pero también se los puede informar en otro segmento del CTD.

Se deben presentar las concentraciones, los datos farmacocinéticos y los análisis estadísticos con el nivel de detalle descripto en esta guía (véase la sección 2.2). El formato de la información debe incluir presentaciones tabulares y gráficas que demuestren resultados individuales y estadísticas resumidas.

Se debe incluir información sobre la validación del método bioanalítico y del análisis de las muestras del estudio, conforme la guía ICH M10, en la correspondiente sección del módulo 5 del CTD.

Los datos generados se deben documentar apropiadamente y deben permanecer disponibles para auditorías e inspecciones. Los documentos esenciales se deben archivar conforme la guía ICH E6 y los requisitos regulatorios aplicables.

Se deben presentar los datos de manera que permitan la repetición de los análisis farmacocinéticos y estadísticos, por ej., datos sobre los tiempos reales de la toma de muestras sanguíneas, las concentraciones del fármaco, los valores de los parámetros

farmacocinéticos por cada participante en cada período y el esquema de aleatorización.

El módulo 2.7.1 del CTD debe enumerar todos los estudios de BE correspondientes realizados, independientemente del resultado del estudio. Se deben proporcionar los informes completos del estudio o los estudios de BE en los que el solicitante fundamente su solicitud de aprobación. En todos los otros estudios, son suficientes las sinopsis de los informes de los estudios, conforme la guía ICH E3. No obstante, el informe completo de los estudios debe permanecer disponible, en caso de que se los solicite.

5 GLOSARIO

AUC:

Área bajo la curva de concentración en función del tiempo.

$AUC_{(0-inf)}$:

Área bajo la curva de concentración en función del tiempo extrapolada a infinito.

$AUC_{(0-t)}$:

Área bajo la curva de concentración en función del tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable.

$AUC_{(0-tauSS)}$:

Área bajo la curva de concentración en función del tiempo para un intervalo de administración en estado de equilibrio.

$AUC_{(0-72h)}$:

Área bajo la curva de concentración en función del tiempo desde el tiempo 0 hasta 72 horas.

C_{avSS}:

Concentración promediada observada durante un intervalo de administración en estado de equilibrio (AUC_{0-tau}/tau).

C_{max}:

Concentración máxima observada después de la administración.

C_{maxSS}:

Concentración máxima observada durante un intervalo de administración en estado de equilibrio.

C_{minSS}:

Concentración mínima observada durante un intervalo de administración en estado de

equilibrio.

C_{tau}:

Concentración observada al final del intervalo de administración.

C_{tauSS}:

Concentración observada al final del intervalo de administración en estado de equilibrio.

Comprimido bucodispersable:

Forma farmacéutica sólida diseñada para desintegrarse y disolverse rápidamente en contacto con la saliva cuando se la coloca sobre la lengua o en la cavidad bucal, que evita la necesidad de masticar el comprimido, deglutir el comprimido intacto o ingerir el comprimido con agua.

Comprimido masticable:

Forma farmacéutica oral diseñada para facilitarle al paciente la masticación y deglución, para que no deba ingerir el comprimido completo. Se los debe masticar o fragmentar antes de tragarlos.

Compuestos endógenos:

Compuestos ya presentes en el organismo, ya sea debido a que el organismo los produce o debido a que están presentes en una dieta normal.

Enantiómeros:

Compuestos con la misma fórmula molecular que difieren en la disposición espacial de los átomos dentro de la molécula y son imágenes especulares no superimponibles.

Fluctuación:

Calculada como [($C_{max}SS$-C_{minSS}) / C_{avSS}].

k_{el}:

Constante de velocidad de eliminación terminal aparente.

Liberación inmediata:

Permite que el fármaco se disuelva en los contenidos gastrointestinales, sin intención de retrasar ni prolongar la disolución o absorción del fármaco.

Lote (o Partida):

Cantidad específica de un material producido en un proceso o serie de procesos, que se espera sea homogéneo dentro de límites especificados. En el caso de la producción continua, un lote puede corresponder a una fracción definida de la producción. Se puede definir el tamaño del lote, ya sea mediante una cantidad fija o mediante la cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo.

Número de lote (o Número de Partida):

Combinación única de números, letras y/o símbolos que identifican un lote (o partida) y a partir de la que se puede determinar el historial de producción y distribución.

Oscilación:

Calculada como $[(C_{maxSS} - C_{minSS}) / C_{minSS}]$

pAUC:

Área bajo la curva de la concentración en función del tiempo entre dos puntos de tiempo específicos.

Participante adicional:

Participante de un estudio que se incluye en la administración del fármaco y los cronogramas de recolección de muestras de un estudio, pero que, según el protocolo del estudio, sus datos solo se incluyen en el análisis farmacocinético y estadístico si el número de participantes con datos evaluables para el análisis estadístico primario se reduce a un número especificado debido a abandonos y retiros de participantes (no es aceptable el uso de participantes adicionales).

Patrocinador:

Individuo, empresa, institución u organización que asume la responsabilidad de iniciar, gestionar y/o financiar un ensayo clínico.

Producto comparador:

Producto en investigación o comercializado, es decir, control activo o placebo, utilizado como referencia en un ensayo clínico. En el contexto de esta guía, un producto comparador es el medicamento aceptado por las agencias reguladoras que un solicitante puede usar para comparar el producto en estudio en la realización de un estudio de BE.

Protocolo:

Documento que describe el/los objetivo/s, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un estudio. En general, el protocolo proporciona los antecedentes y el fundamento del estudio, aunque se los podría informar en otros documentos referenciados en el protocolo. En la guía ICH E6, *Buenas Prácticas Clínicas*, el término protocolo refiere al protocolo y sus enmiendas.

Racemato:

Compuesto (sólido, líquido, gaseoso o en solución) de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas. Está desprovisto de actividad óptica.

Solicitante:

Ente que presenta la solicitud de autorización de comercialización ante la autoridad reguladora pertinente.

Tau:

Intervalo de administración.

t_{max}:

Tiempo hasta la concentración máxima observada.

$t_{1/2}$:

Eliminación terminal aparente de la vida media.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2026-107060097-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Noviembre de 2026

Referencia: ANEXO IV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.11.03 19:01:06 -03:00

LUIS EDUARDO FONTANA
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.11.03 19:01:06 -03:00