



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7289

BUENOS AIRES, 13 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009159-08-2, el agregado N° 1-0047-0000-005660-10-4 y el agregado N° 1-0047-0000-024858-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FINADIET S.A.C.I.F.I., presenta los resultados del estudio clínico denominado: "Estudio de Bioequivalencia en dosis única de Tacrolimus 1 mg cápsulas en voluntarios sanos".

Que dicho estudio clínico fue aprobado por Disposición ANMAT N° 3439 del 30 de Junio de 2010, que obra a fs. 903/908.

Que por Disposición ANMAT N° 3185/99 se aprobaron recomendaciones técnicas para la realización de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo y se estableció un programa de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Que estando los Estudios de Bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, los mismos deben cumplir con las buenas practicas de investigación clínica de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que los estudios de Bioequivalencia, son una herramienta mas para garantizar los más altos estándares de calidad en los productos medicinales, especialmente en aquellos de alto riesgo sanitario.

Que la Disposición ANMAT N° 2446/07 incorporó a la exigencia de realización de estudios de Bioequivalencia/Biodisponibilidad, establecidos por la Disposición ANMAT N° 3185/99, a los principios activos Serolimus, Everolimus, Tacrolimus y Micofenolato.

Que la Disposición ANMAT N° 4133/12 establece que solamente se deberán presentar resultados de estudios de bioequivalencia que se hallen comprendidos dentro del Intervalo de Confianza 90% de 0,80-1,25, tanto para Concentración Máxima como para Área Bajo la Curva.

Que el ingrediente farmacéutico activo TACROLIMUS 1 mg posee características farmacológicas tales que se lo categorizó como de riesgo sanitario significativo, razón por la cual los productos conteniendo el mismo, deben cumplimentar las Disposiciones ANMAT Nros 3185/99, 1746/07 y N° 2446/07.

Que el producto en estudio VIDAMAX®, TACROLIMUS 1 mg posee la siguiente Formula Cualicuantitativa: Tacrolimus (como monohidrato) 1 mg,



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Hidroxipropilmetilcelulosa Methocel E15 1 mg, Croscarmellosa Sódica 1 mg, Lauril sulfato de sodio 1 mg, Estearato de magnesio 1,2 mg, Lactosa c.s.p. 120 mg, LOTE 098002, Vencimiento: 09/2010.

Que por expediente N° 1-47-0000-003868-08-3 se tramita el registro del producto VIDAMAX®.

Que a fojas 912 a 914 obra el informe técnico de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que en dicho informe la mencionada Dirección arriba a la siguiente conclusión: "El parámetro Cmax mostró un intervalo de Confianza del 90% entre 97.68 y 134.48 excediendo el límite superior de la región de Bioequivalencia; a fs. 2 a 7 del Expte 1-47-24858-10-7, siendo los inmunosupresores de manejo crítico para la patología a la cual se prescribe y fundado en la protección de paciente, no corresponde ni justifica el riesgo que significa no encontrarse dentro de los parámetros de aceptación de Bioequivalencia; el patrocinante no cumplimenta la Disposición ANMAT N° 3185/99, 2446/07 Y 5040/06. Del análisis del presente expediente resulta NO ACEPTABLE la Bioequivalencia del estudio clínico - Estudio de Bioequivalencia en dosis única de Tacrolimus 1 mg cápsulas en sujetos voluntarios sanos - el mismo no cumplimenta en todos sus puntos la normativas vigentes para Estudio de de Biodisponibilidad / Bioequivalencia"

Que a fojas 915 a 923 la firma recurrente acompaña nuevamente los resultados del estudio clínico denominado "Estudio de Bioequivalencia en dosis única



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

de Tacrolimus 1 mg cápsulas en voluntarios sanos", que fuera autorizado por Disposición 3439/2010" solicitando la reevaluación y reconsideración de dichos resultados

Que a fojas 929 a 932 la Dirección de Evaluación de Medicamentos toma nueva intervención manifestando, entre otras, las siguientes consideraciones: "La preocupación primaria de la Autoridad Regulatoria de Medicamentos en el establecimiento de la bioequivalencia de un producto, es limitar el riesgo de una falsa declaración de equivalencia. La Autoridad Regulatoria debe minimizar el riesgo para el consumidor, es decir no debe declarar como bioequivalente un medicamento cuando el mismo no ha demostrado serlo. Esto se traduce en que cuando la Autoridad Regulatoria declara a un producto bioequivalente acepta una probabilidad razonable que el producto test produzca concentraciones no mas allá del 80 % - 125 % de las producidas por el producto de referencia; en el caso particular del estudio de referencia, el parámetro Cmax, se ha excedido en el límite superior de su intervalo de confianza (97,68 y 134,48) siendo como es sabido el Tacrolimus un inmunosupresor utilizado en la prevención del rechazo de órganos en transplantes, es un principio activo que entraría en la definición de droga de uso critico, y se utiliza en patologías criticas, en las cuales al encontrarse fuera del intervalo de bioequivalencia para cmax, podría significar un riesgo adicional para el paciente; en el expediente el laboratorio ha adjuntado bibliografía que menciona la alta variabilidad del principio activo y datos de su farmacocinética, pero no aporta



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

bibliografía en cantidad y calidad que documente específicamente la seguridad del Tacrolimus, cuando se ha excedido el límite superior de su intervalo de confianza, en cuanto al parámetro Cmax; la Disposición ANMAT 3185/99, en el Capítulo IV, Punto 9 (Criterios de equivalencia) establece: $C_{max} x / C_{max} r$: Debido a la variabilidad de este parámetro los rangos serán más amplios que para la razón ABC, la elección del rango deberá ser justificada. En la esfera del medicamento, la justificación de toda acción regulatoria se basa en la relación Beneficio / Riesgo. Esto significa que tal justificación deberá estar basada en criterios de eficacia y seguridad; cuando se trata de principios activos para los cuales exista evidencia relacionada con la falta de eficacia o sobre aspectos de seguridad (efectos adversos) asociados a las concentraciones plasmáticas, la decisión regulatoria no admite ambigüedades. En este sentido cabe establecer que debe demostrarse fehacientemente que si el Intervalo de Confianza (90%) de la Razón $C_{max} Test / C_{max} Referencia$ se encuentra por fuera de los límites establecidos por la normativa, tal desviación no modifica ni a la eficacia ni a la seguridad del medicamento estudiado respecto del medicamento de referencia"

Que en consecuencia la Dirección de Evaluación de Medicamentos considera que "la cautelosa decisión regulatoria de no aceptación de bioequivalencia para Cmax se ha basado en lo siguiente: a) Minimizar el Riesgo para el Consumidor, ya que el Intervalo de Confianza, al encontrarse fuera de lo establecido por la normativa (0.80-1.25), no aporta evidencia para descartar la Hipótesis Nula de



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Bioinequivalencia y b) No existe información Bibliográfica acerca de la administración segura de Tacrolimus por fuera del Intervalo aceptado por esta Agencia".

Que conforme lo dispuesto por la Disposición N° 6677/10, corresponde a esta Administración Nacional la aprobación o el rechazo de los ESTUDIOS DE FARMACOLOGIA CLINICA, de acuerdo a las normas contenidas en el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica que contiene dicha norma.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Recházanse los resultados del estudio clínico denominado: "Estudio de Bioequivalencia en dosis única de Tacrolimus 1 mg cápsulas en voluntarios sanos" presentados por la firma Laboratorios Finadiet S.A.C.I.F.I., siendo el producto en estudio VIDAMAX®, TACROLIMUS, Cápsulas 1 mg, contra un producto



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

de referencia denominado PROGRAF®, TACROLIMUS, Cápsulas 1 mg, de la firma Gador S.A., por los argumentos expuestos en el considerando de la presente.

ARTICULO 2º.- Hágase saber al interesado que podrá interponer recurso de reconsideración y/o de alzada, en los términos de 10 y/o 15 días hábiles de notificado de la presente disposición, respectivamente, de acuerdo con lo previsto por los Artículos 84 y 94 y concordantes del Reglamento aprobado por el Decreto N° 1759/72 (t.o. 1991).

ARTICULO 3º.- Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido gírese al INAME para su conocimiento. Cumplido remítase a la Dirección de Evaluación de Medicamentos. Oportunamente, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009159-08-2, agregado N° 1-0047-0000-005660-10-4 y agregado N° 1-0047-0000-024858-10-7.

DISPOSICION N° 7289

rlr

OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.