



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-12539253-APN-DFYGR#ANMAT

---

VISTO la Ley N° 16.463, sus Decretos Reglamentarios N° 9763/64, 150/92 (t.o. 1993), las Disposiciones ANMAT Nros. 3185/99, 5040/06, 758/09, 4133/12, 4326/12, 1918/13, 2434/13, DI2019-1446-APN-ANMAT#MSYDS y sus complementarias y modificatorias y el expediente EX2019-12539253-APN-DFYGR#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que la existencia de medicamentos multifuentes ha generado la necesidad de encarar la problemática de los ensayos de bioequivalencia en seres humanos respetando en un todo lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10 la cual aprueba el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para estudios de Farmacología Clínica.

Que por Disposición ANMAT N° 3185/99 se aprobaron las recomendaciones técnicas para la realización de los estudios de bioequivalencia entre medicamentos y se estableció un cronograma de implementación gradual de realización.

Que la disposición aludida categoriza los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de acuerdo a su Riesgo Sanitario, concepto basado en aspectos terapéuticos y de seguridad.

Que de acuerdo a la categorización por Riesgo Sanitario, los medicamentos oncológicos podrían ser clasificados como de Riesgo Sanitario Significativo atendiendo a que estos medicamentos son dirigidos a pacientes críticos y tienen exigencia de demostración de bioequivalencia en los países de alta vigilancia sanitaria.

Que estos parámetros son empleados en la ponderación de riesgo sanitario de la mencionada disposición.

Que el IFA IBRUTINIB es un inhibidor de la enzima tirosina quinasa de Bruton indicada en el tratamiento del linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma de zona marginal.

Que el IFA IBRUTINIB es totalmente soluble en dimetilsulfóxido, soluble en metanol y prácticamente insoluble en agua.

Que el IFA IBRUTINIB sufre un rápido y extenso metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450

3A a nivel del metabolismo de 1° paso lo que se refleja en una biodisponibilidad oral del orden del 4%.

Que ensayos farmacocinéticos realizados con IBRUTINIB en sujetos sanos en condiciones de ayunas y luego de una comida demostró un fuerte impacto de la comida en la biodisponibilidad relativa, arrojando diferencias en la extensión de absorción de hasta 2.5 veces entre ambas condiciones de ensayo y un acortamiento del tiempo medio de eliminación; asimismo, se observó en condiciones de ayuno la aparición de un segundo pico durante la fase de distribución.

Que estudios de biodisponibilidad comparando cápsulas (referente) y comprimidos (prueba) conteniendo IBRUTINIB demostraron valores de concentración máxima (C<sub>max</sub>) con un %CV ≥ 30% intra-sujeto para ambas formas farmacéuticas, lo que implica que este IFA pueda ser categorizado como de alta variabilidad.

Que en el punto 4 del Anexo I de la Disposición ANMAT N° 3185/99 se establece en qué situaciones se procederá realizar estudios de equivalencia in vivo e in vitro para los medicamentos de riesgo sanitario significativo, señalándose en el ítem 4.3.1. las propiedades físicoquímicas desfavorables como la escasa solubilidad en agua, y en el ítem 4.3.2. las características farmacocinéticas referida al elevado metabolismo de primer paso.

Que mediante las Disposiciones ANMAT N° 3185/99, 5040/06 y su modificatoria N° 1746/07, y 4010/17 se establecieron los requerimientos técnicos y metodológicos para la adecuada realización de los estudios in vivo.

Que por Disposición DI-2019-1446-APN-ANMAT#MSYDS se estableció al producto denominado IMBRUVICA/ IBRUTINIB, CAPSULAS conteniendo Ibrutinib 140 mg; Celulosa Microcristalina 151,4 mg; Croscarmelosa Sódica 23,0 mg; Lauril Sulfato de Sodio 14,0 mg; Estearato de Magnesio 1,6 mg como como producto de referencia para los estudios de bioequivalencia del Ingrediente Farmacéutico Activo IBRUTINIB.

Que conforme a todo lo antedicho, resulta procedente incorporar al IFA IBRUTINIB a la exigencia de estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia (BD/BE) de la Disposición ANMAT N° 3185/99.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello ;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Incorpórase a la exigencia de realización de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, establecidos por la Disposición ANMAT N° 3185/99 al Ingrediente Farmacéutico Activo IBRUTINIB.

ARTÍCULO 2°.- Establécese que para las especialidades medicinales multifuentes a registrarse o en trámite de registro, que contengan el IFA IBRUTINIB, será requisito la realización de estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia que demuestren que el producto en estudio es bioequivalente al producto comparador de referencia, de conformidad con lo establecido en las Disposiciones ANMAT N° 5040/06, 1746/07, 4010/17, y sus complementarias y modificatorias.

ARTÍCULO 3°.- Establécese para los productos multifuentes, referidos en el Artículo 2° de la presente disposición, que cuando se presenten las solicitudes de autorización de comercialización del primer lote en el marco de la Disposición ANMAT N° 5743/09 o la que en un futuro la complemente o reemplace, se deberá acompañar la disposición emitida por esta Administración Nacional que los declare bioequivalentes al producto de referencia.

ARTÍCULO 4°.- Los laboratorios titulares de especialidades medicinales comercializadas que contengan IBRUTINIB deberán presentar los resultados de los estudios de bioequivalencia en un plazo no mayor de 180 (CIENTO OCHENTA) días contados a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTÍCULO 5°.- En caso de incumplimiento de la obligación establecida en el artículo precedente, y sin necesidad de intimación previa, esta Administración procederá a suspender la comercialización de la especialidad medicinal involucrada y serán pasibles de las sanciones previstas en la Ley N° 16.463 y el Decreto N° 341/92, sin perjuicio de las demás acciones que pudieran corresponder.

ARTÍCULO 6°.- La presente disposición entrará en vigencia a partir del día hábil siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 7°.- Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Notifíquese a las Cámaras de Especialidades Medicinales (CILFA, CAEME, COOPERALA, CAPGEN, CAPEMVeL, SAFYBI), Confederación Médica de la República Argentina (COMRA) y la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Dése al INAME y a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria. Cumplido, archívese.

Expediente N° EX-2019-12539253-APN-DFYGR#ANMAT

