



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

**DISPOSICIÓN N° 4788**

BUENOS AIRES, 15 AGO 2012

VISTO la Ley N° 16.463, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (T.O.1993), las Disposiciones (ANMAT) Nros. 6677/10, 3185/99 y complementarias, 5040/06 modificada por las Disposiciones (ANMAT) Nros. 1746/07, 556/09, 758/09, 4132/12, 4133/12, 4326/12, la Clasificación Biofarmacéutica y el Expediente N° 1-47-1110-217/10-1 del registro de esta Administración Nacional, Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que la aplicación de las aludidas normas tiene como finalidad última la protección de la salud de la población, mediante la adopción de un modelo fiscalizador de gestión, que sin perjuicio de la lectura objetiva de información calificada, destine los mayores esfuerzos a garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos que aquella consume.

Que por Disposición (ANMAT) N° 3185/99, se establecieron las exigencias de estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia entre productos, y se adoptó el



**DISPOSICIÓN N° 4788**

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

criterio para su implementación gradual de acuerdo al riesgo sanitario de su ingrediente farmacéutico activo (IFA).

Que en la misma Disposición se estableció un cronograma operativo para la presentación de estudios de bioequivalencia de medicamentos que contengan IFAs de alto riesgo sanitario.

Que la aplicación efectiva de la Disposición (ANMAT) N° 3185/99 ha permitido el desarrollo, ejecución y evaluación de los resultados de los estudios de bioequivalencia entre medicamentos, que las empresas titulares de certificados de especialidades medicinales han presentado ante esta Administración.

Que en el ámbito del Observatorio ANMAT creado por Disposición 907/11, en el Foro con Hospitales Públicos Psiquiátricos, se estableció la necesidad del requerimiento de estudios de bioequivalencia a las especialidades medicinales que contengan IFAs con actividad antipsicótica, a saber: Clozapina, Haloperidol (oral), Olanzapina, Quetiapina y Risperidona.

Que asimismo, como resultado de los Foros realizados con el sector académico y con farmacéuticos de hospitales, surgió la necesidad de exigir estudios de bioequivalencia a las especialidades medicinales que contengan el ingrediente farmacéutico activo Acenocumarol.

**DISPOSICIÓN N° 4788**



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

Que asimismo y en razón de sus características farmacocinéticas, deviene necesario incorporar al cronograma de exigencia de estudios de bioequivalencia a las especialidades medicinales que contengan el ingrediente farmacéutico activo inmunosupresor Azatioprina.

Que la experiencia recogida en este proceso, posibilita continuar con el desarrollo del proceso de gradualidad, teniendo siempre en cuenta el riesgo sanitario, de conformidad a los criterios establecidos en la disposición ANMAT N° 3185/99, complementada por su similar N° 4326/12.

Que el advenimiento de la Clasificación Biofarmacéutica ha resultado un adelanto en el entorno de la bioequivalencia.

Que la mencionada clasificación se basa en la solubilidad y permeabilidad del ingrediente farmacéutico activo y en el tiempo de disolución de la forma farmacéutica sólida oral.

Que esta ANMAT, mediante la Disposición N° 758/09, adoptó los criterios de dicha clasificación, estableciendo que sólo los IFAs pertenecientes a las categorías I y III son pasibles de ser exceptuados de la realización de estudios de bioequivalencia.



## DISPOSICIÓN N° 4788

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

Que el documento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominado “Serie de Informes Técnicos” N° 937, del año 2006, en su Anexo 8, establece qué ingredientes farmacéuticos activos de la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, no son pasibles de bioexenciones.

Que corresponde establecer la obligatoriedad de la realización de los estudios de bioequivalencia para los productos encuadrados en las condiciones antedichas y un cronograma específico para la presentación de los protocolos, la recepción de los resultados y su análisis en los términos de las Disposiciones ANMAT Nros 5040/06, 1746/07, 758/09 y 4133/12, para aquellas especialidades ya registradas y comercializadas, para las que se encuentren en proceso de solicitud de registro, y para las registradas y no comercializadas.

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

Que la Disposición (ANMAT) N° 758/09 estableció las condiciones por las cuales las formulaciones proporcionalmente similares al producto multifuente que ha probado ser bioequivalente al producto comparador de referencia, puedan demostrar su equivalencia mediante estudios in vitro.



**DISPOSICIÓN N° 4788**

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

Que asimismo cabe destacar que por Disposición ANMAT N° 556/09 se aprobó la guía para aplicar en los cambios de escala y cambios posteriores al registro de medicamentos sujetos a demostración de bioequivalencia.

Que la Comisión Asesora "ad honorem" en temas de Bioequivalencia y Biodisponibilidad, el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos, han tomado intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Incorpóranse a las exigencias de realización de estudios de Bioequivalencia / Biodisponibilidad, establecidas por Disposición (ANMAT) N° 3185/99, a los ingredientes farmacéuticos activos que figuran en el Anexo I de la presente disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 2º.- Establécese el cronograma de presentación de solicitud de autorización para realizar estudios de Bioequivalencia, al obrante en el Anexo II de la presente disposición que forma parte integrante de la misma.



## DISPOSICIÓN N° 4788

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

ARTÍCULO 3º.- Establécense los productos de referencia para las especialidades medicinales que contengan ingredientes farmacéuticos activos cuyos estudios de Bioequivalencia deben realizarse durante el período comprendido entre el 01/09/12 y 31/08/13, los cuales obran en el Anexo III que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Los titulares de especialidades medicinales seleccionadas como producto de referencia, deberán aportar la información de los estudios de Fase I de biodisponibilidad.

ARTICULO 5º.- Los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan entre sus ingredientes farmacéuticos activos los mencionados en el Anexo I, deberán presentar los protocolos para la realización de los estudios de equivalencia in vivo durante los períodos establecidos para cada caso en particular, según lo establecido en el Anexo II de la presente Disposición. En caso de incumplimiento y sin necesidad de intimación previa, esta Administración procederá a suspender la comercialización de la especialidad medicinal involucrada, teniendo en consideración para ello los aspectos de salud pública involucrados.

ARTÍCULO 6º.- Los resultados de los estudios de bioequivalencia de las mencionadas especialidades medicinales, que respondan a los criterios de aceptación establecidos en la normativa vigente, deberán ser presentados en un



## DISPOSICIÓN N° 4788

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

plazo no mayor de ciento ochenta (180) días corridos, contados desde la notificación de la aprobación de los respectivos protocolos. Vencido dicho plazo, sin mediar la presentación de los resultados o cuando los mismos no hayan demostrado bioequivalencia con el producto de referencia, se procederá, sin necesidad de intimación previa, a la suspensión de la comercialización de las especialidades medicinales involucradas, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- Los laboratorios titulares de especialidades medicinales comercializadas o a comercializarse que contengan alguno de los ingredientes farmacéuticos activos mencionados en el Anexo I de la presente disposición deberán realizar la presentación correspondiente a la bioexención para las diferentes dosis en los términos indicados en la Disposición (ANMAT) N° 758/09 en un plazo no mayor de 6 meses posteriores a la aprobación de los resultados del estudio de bioequivalencia para una sola de las dosis que será, usualmente, la mayor.

ARTICULO 8º.- No se autorizará la comercialización, bajo cualquier modalidad, de aquellas especialidades medicinales que contengan alguno de los ingredientes farmacéuticos activos mencionados en el Anexo I de la presente Disposición, y que no se encuentren comercializadas al momento del inicio del plazo que en cada



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

DISPOSICIÓN N° **4788**

caso se indica en su Anexo II, hasta tanto demuestre su bioequivalencia con el producto de referencia.

ARTICULO 9º.- El incumplimiento de las obligaciones establecidas en la presente disposición hará pasible a los infractores 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.

ARTICULO 10º.- La presente Disposición entrará en vigencia a partir del día hábil siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTICULO 11º.-Regístrese. 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)., y demás entidades representativas del sector. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido archívese PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-1110-217/10-1

DISPOSICIÓN N° **4788**

DR. CARLOS A. CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.





4 7 8 8

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

**ANEXO I**

**INGREDIENTES FARMACEÚTICOS ACTIVOS CON LOS QUE DEBEN  
REALIZARSE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE ACUERDO A LO  
ESTABLECIDO EN LAS DISPOSICIONES (ANMAT) N° 5040/06 y 1746/07.**

ATORVASTATINA

AZATIOPRINA

ACENOCUMAROL

AZITROMICINA

CABERGOLINA

CANDESARTÁN

CARVEDILOL

CEFIXIMA

CLOPIDOGREL

CLOZAPINA

ERITROMICINA

ESPIRONOLACTONA

EZETIMIBE

FUROSEMIDA

GLIBENCLAMIDA

GLIMEPIRIDA



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

GLIPIZIDA

HALOPERIDOL

HIDROCLOROTIAZIDA

IRBESARTAN

LEVETIRACETAM

LEVOTIROXINA

NIFEDIPINA

NITROFURANTOÍNA

OLANZAPINA

PIOGLITAZONA

QUETIAPINA

RIFAMPICINA

RIFAMPICINA + ASOCIACIONES

RISPERIDONA

SIMVASTATINA

VALSARTÁN

Expediente nº 1-47-1110-217/10-1

DISPOSICIÓN Nº **4 7 8 8**

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



4788

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

## **ANEXO II**

### **CRONOGRAMA DE PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA**

PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 01/09/12 Y 31/08/13.

CLOZAPINA

HALOPERIDOL

OLANZAPINA

QUETIAPINA

RISPERIDONA

PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 01/01/13 Y 31/12/13.

ACENOCUMAROL

AZATIOPRINA

CABERGOLINA

CANDESARTÁN

CLOPIDOGREL

ERITROMICINA

ESPIRONOLACTONA

*Handwritten signature*



4 7 8 8

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

FUROSEMIDA

HIDROCLOROTIAZIDA

IRBESARTAN

LEVETIRACETAM

RIFAMPICINA

VALSARTÁN

PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 01/01/2014 Y 31/12/2014.

ATORVASTATINA

AZITROMICINA

CARVEDILOL

CEFIXIMA

EZETIMIBE

GLIBENCLAMIDA

GLIMEPIRIDA

GLIPIZIDA

LEVOTIROXINA

NIFEDIPINA

NITROFURANTOÍNA

PIOGLITAZONA



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

RIFAMPICINA + ASOCIACIONES

SIMVASTATINA

Expediente nº 1-47-1110-217/10-1

DISPOSICIÓN Nº **4788**

**DR. CARLOS CHIALE**  
**INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**

4788



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

ANEXO III.

PRODUCTO DE REFERENCIA PARA LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA. PERÍODO  
2012.

IFA	PRODUCTO DE REFERENCIA	FORMA FARMACÉUTICA	CERTIFICADO	ELABORADOR
LAPENAX / CLOZAPINA 25 y 100 mg	NOVARTIS ARGENTINA SA	COMPRIMIDOS	34562	NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LIMITED, WIMBLEHURST ROAD, HORSHAM, WEST SUSSEX, RH 12 5AB, REINO UNIDO
HALOPIDO L/HALOPER IDOL	JANSSEN CILAG FARMACEUTIC A S.A.	COMPRIMIDOS	29573	LUSOMEDICAMEN TOSA - SOCIEDADE TECNICA FARMACEUTICA S.A.: Estrada Consiglieri Pedroso 69 B Queluz de Baixo, 2749-503 Bacarena Portugal.
KEPPRA /LEVETIRA CETAM	GLAXOSMITHK LINE	COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	48625	UCB S.A. - BELGICA-

RH

4788



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

(500 Y 1000) mg				
ZYPREXA OLANZAPI NA 2,5	ELI LILLY	COMPRIMIDOS	45908	ELI LILLY DEL CARIBE INC.CAROLINA, PUERTO RICO, ELI LILLY AND COMPANY LTD- HAMPSHIRE - INGLATERRA, ALTERNATIVO: ELY LILLY DO BRASIL LTD-SAN PABLO- REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL
ZYPREXA / OLANZAPI NA 5 Y 10	ELI LILLY	COMPRIMIDOS	45908	ELI LILLY AND COMPANY LTD. HAMPSHIRE - INGLATERRA, ALTERNATIVO:EL I LILLY DE BRASIL, AV. MORUMBI 8264. B. BROOKLIN SAO PAULO, REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL
ZYPREXA ZYDIS /OLANZAPI	ELI LILLY	TABLETAS DE DISOLUCION	45908	CATALENT UK SWINDON ZIDIS Ltd, FRANKLAND

8 H



4788

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

NA (5 y 10)mg		INSTANTANEA		ROAD, BLAGROVE, SWINDON, WILSHIRE, REINO UNIDO
ETIASSEL XR / QUETIAPIN A ASTRAZEN ECA 50,200,300 , 400	ASTRAZENECA S.A.	COMPRIMIDOS	54730	ASTRAZENECA UK LTD, SILK ROAD BUSINESS PARK, MACCLEDSFIELD, CHESHIRE, SK 10 2NA GRAN BRETAÑA.o ASTRAZENECA PHARMACEUTICA LS LP. 5870LD BALTIMORE PIKE, NEWARK, DELAWARE 19702, EEUU.
RISPERDAL / RISPERIDONA( 0,25 Y 0,50) mg	JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.	COMPRIMIDOS	42759	JANSSEN PHARMACEUTICA LLTD. TURNHOUTSEWE G30B 2340-BEERSE-BELGICA, JANSSEN-CILAG SPA, VIA C JANSSEN 404010 BORG SAN MICHELE - ITALIA.

*[Firma manuscrita]*





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

RISPERDAL / RISPERIDO NA 1 mg	JANSSEN CILAG FARMACEUTIC A S.A.	COMPRIMIDOS	42759	JANSSEN CILAG SA de C;V;, Carretera Federal Mexico 81,5, PUEBLA HUEJOTZINGO, MEXICO. Alternativo: JANSSEN CILAG SPA VIA C. JANSSEN 04010- LATINA BORGIO SAN MICHELE - ITALIA.
RISPERDAL / RISPERIDO NA (2,3,4) mg	JANSSEN CILAG FARMACEUTIC A SA	COMPRIMIDOS	42759	JANSSEN CILAG SPA, VIAC. JANSSEN 04010- LATINA-BORGIO SAN MICHELE - ITALIA

Expediente nº 1-47-1110-217/10-1

DISPOSICIÓN Nº **4 7 8 8**

*[Firma]*

*[Firma]*  
DR. CARLOS A. CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.