REPÚBLICA DE PANAMÁ
ASAMBLEA LEGISLATIVA
LEGISPAN
LEGISLACIÓN DE LA REPÚBLICA DE PANAMÁ

Tipo de Norma: DECRETO EJECUTIVO

Número: 331 *Referencia:*

Año: 2004 *Fecha(dd-mm-aaaa):* 30-08-2004

Titulo: QUE MODIFICA EL DECRETO EJECUTIVO N°65 DE 6 DE MAYO DE 2002 Y COMPLEMENTA LAS DISPOSICIONES DEL CAPITULO IV DE LA LEY 1 DE 10 DE ENERO DE 2001, RELATIVO A EQUIVALENCIA Y EFICACIA TERAPEUTICA.

Dictada por: MINISTERIO DE SALUD

Gaceta Oficial: 25130 *Publicada el:* 06-09-2004

Rama del Derecho: DER. ADMINISTRATIVO, DER. DE LA SEGURIDAD SOCIAL

Palabras Claves: Medicamentos, Protección de la salud, Profesionales de la salud, Terapeutas

Páginas: 28 *Tamaño en Mb:* 2.603

Rollo: 538 *Posición:* 38

Artículo 7. Este Decreto Ejecutivo modifica los artículos 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 13 y 14 del Reglamento de Protección Radiológica, aprobado en el artículo 1º, así como el artículo 2º, deroga el artículo 9 y adiciona los artículos 6º, 7º y 8º, todos del Decreto Ejecutivo 1194 de 3 de diciembre de 1992; y deroga la Resolución 59 de 9 de octubre de 1995 y la Resolución 168 de 5 de junio de 2001.

Artículo 8. El presente Decreto Ejecutivo empezará a regir desde su promulgación.

Fundamento de Derecho: Decreto de Gabinete 1 de 15 de enero de 1969, Decreto Ejecutivo 75 de 27 de febrero de 1969 y Decreto Ejecutivo 1194 de 3 de diciembre de 1992.

Dado en la ciudad de Panamá, a los 30 días del mes de agosto de 2004.

COMUNIQUESE Y CUMPLASE.

MIREYA MOSCOSO
Presidenta de la República

FERNANDO GRACIA
Ministro de Salud

DECRETO EJECUTIVO Nº 331
(De 30 de agosto de 2004)

Que modifica el Decreto Ejecutivo Nº. 65 de 6 de mayo de 2002 y complementa las disposiciones del Capítulo IV de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, relativo a equivalencia y eficacia terapéutica

PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA,
en uso de sus facultades constitucionales y legales,

CONSIDERANDO:

Que el 12 de enero de 2001, se publicó, en la Gaceta Oficial 24,218, la Ley 1 de 10 de enero de 2001, Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana.

Que el numeral 14 del artículo 179 de la Constitución Política preceptúa que es función del Presidente de la República con la participación del ministro respectivo, reglamentar las leyes que lo requieran para su mejor cumplimiento, sin apartarse en ningún caso de su texto o de su espíritu.

Que el artículo 26 de la Ley 1 de 10 de enero de 2001 señala que se requerirá la presentación adicional de las evidencias de equivalencia terapéutica para el registro sanitario de medicamentos que se utilicen para enfermedades críticas o graves y de aquellos que, por la naturaleza de su uso, sean considerados por la Comisión Técnica Consultiva.

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

Que el Decreto Ejecutivo Nº 65 de 6 de mayo de 2002, que reglamenta la obligatoriedad de exigir la eficacia terapéutica comprobada, a los productos que se utilicen en el tratamiento de condiciones graves o críticas, por parte de las entidades públicas de salud, fue publicado en Gaceta Oficial 24,547 de 8 de mayo de 2002.

Que el artículo 48 de la Ley 1 de 10 de enero de 2001 señala que la Autoridad de Salud reglamentará, con la colaboración de la Comisión Técnica Consultiva, los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia terapéutica de los medicamentos que presentan problemas especiales

de bioequivalencia o seguridad, dando prioridad a los que son utilizados en situaciones especiales, como las condiciones graves o críticas, entre otras.

Que la Comisión Técnica Consultiva presentó un proyecto de reglamentación de equivalencia terapéutica en cumplimiento del numeral 3 del artículo 17 de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, con posterioridad a la emisión del Decreto Ejecutivo N° 65 de 6 de mayo de 2002.

Que resulta imprescindible modificar el Decreto Ejecutivo No. 65 de 6 de mayo de 2002 y complementar las disposiciones del Capítulo IV de la Ley 1 de 10 de enero de 2001, relativo a equivalencia y eficacia terapéutica, aclarando criterios no definidos en éstos.

Que la presente reglamentación ha sido producto de un esfuerzo interinstitucional con el propósito de consolidar y unificar los criterios y las opciones más adecuadas, luego de una evaluación minuciosa de la imperante necesidad del mismo y de sus impactos en el marco social, sanitario, nacional, internacional y comercial dentro de nuestra realidad nacional.

En consecuencia,

DECRETA:

CAPÍTULO I
DE LOS OBJETIVOS, DEFINICIONES Y COMPETENCIAS

Artículo 1. OBJETIVOS. Son objetivos del presente Decreto:

1. Establecer los criterios que definan los medicamentos de referencia aceptables por la Autoridad de Salud.
2. Determinar los criterios para elaborar la lista de medicamentos de referencia.
3. Establecer los parámetros y evidencias de equivalencia terapéutica que deberán presentar los laboratorios fabricantes o sus representantes legales para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos.
4. Establecer los criterios para elaborar la lista o clasificación de medicamentos intercambiables.
5. Establecer los marcos referenciales que deberán cumplir los estudios de equivalencia terapéutica.
6. Indicar los marcos referenciales que deberán cumplir los centros y/o laboratorios involucrados en el desarrollo de los estudios presentados.

Artículo 2. GLOSARIO. Para los efectos del presente Decreto, los siguientes términos se entenderán así:

Certificación de intercambiabilidad. La constituye la adenda de intercambiabilidad incluida en el Certificado de Registro Sanitario, expedida por la Autoridad de Salud y será el documento oficial a presentar en los actos públicos de compras de las instituciones de salud, tal como lo exige la Ley 1 de 2001.

Ensayos clínicos controlados. Estudio en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento farmacológico con otro de referencia o un placebo. Los individuos que reciben este tratamiento de referencia o el placebo constituyen el grupo (de) control o grupo testigo.

Estudios de bioequivalencia. Pruebas destinadas a establecer la existencia de bioequivalencia entre un medicamento de prueba y uno de referencia.

Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos. Son los estudios d del efecto farmacològico en función del tiempo.

Estudios in vitro. Para efectos de equivalencia, lo constituyen estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelta en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas como variable predictiva de la biodisponibilidad en el ser humano.

Medicamento innovador. Sustancia nueva que generalmente se emplea como producto de referencia; es decir, aquélla que se comercializa por primera vez con una marca. Dicho producto dispone de la patente original y mantiene su condición de innovador siempre y cuando mantenga las mismas generales y país fabricante original, para efectos de equivalencia y eficacia terapéutica; salvo excepción prevista para su utilización exclusiva como producto de referencia en la evaluación de la equivalencia e intercambiabilidad, en el cual se aceptarán los fabricados en otros países por efectos prácticos.

Medicamento o producto de referencia. Producto farmacéutico, generalmente innovador, el cual se emplea como patrón en estudios de equivalencia terapéutica. Es el producto reconocido como tal por la Autoridad de Salud, el cual se emplea como patrón en estudios de equivalencia terapéutica, en base a que cuenta con la eficacia, seguridad y calidad requeridas.

Riesgo sanitario alto. Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte) cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo sanitario intermedio. Es la probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o de reacciones adversas no necesariamente graves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Riesgo sanitario bajo. Es la probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o de reacciones adversas leves cuando la concentración sanguínea de la droga no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

Artículo 3. COMPETENCIA. Corresponde a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas elaborar los manuales de procedimientos técnicos pertinentes y cumplir y hacer cumplir lo dispuesto en el presente Decreto.

CAPÍTULO II
DISPOSICIONES GENERALES

Artículo 4. PRINCIPIO BÁSICO. La intercambiabilidad y equivalencia terapéutica solo aplica para medicamentos que cuenten con registro sanitario vigente o que se encuentren en trámite para su obtención.

Artículo 5. SOLICITUD. El solicitante presentará en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas el formulario de solicitud de Certificación de intercambiabilidad de un medicamento (Anexo I), el cual deberá contar con el refrendo de un farmacéutico idóneo, quien verificará la veracidad de su contenido.

Artículo 6. ACTUALIZACIÓN. Se autoriza a la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas a modificar y actualizar el formulario de solicitud pertinente, según necesidad y con la periodicidad requerida, para su óptima eficacia.

Artículo 7. RECONOCIMIENTO DE EQUIVALENCIAS. La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas implementará los siguientes sistemas para el reconocimiento de medicamentos equivalentes y su intercambiabilidad:

1. El reconocimiento expedito
2. El reconocimiento regular

Artículo 8. RECONOCIMIENTO EXPEDITO. Siempre y cuando cuenten con registro sanitario nacional y sus generales coincidan con el producto reconocido, la Autoridad de Salud adopta los genéricos aprobados como medicamentos equivalentes, reconocidos por las siguientes entidades:

1. La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA)
2. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA)
3. La Organización Mundial de la Salud (OMS)
4. La Organización Panamericana de la Salud (OPS)
5. La Dirección General de Medicamentos de Canadá
6. Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud
7. Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA)
8. Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia (MPA)
9. Otras que posteriormente reconozca la Autoridad de Salud.

Las Certificaciones de los equivalentes reconocidos serán expeditas previa solicitud pertinente, acompañada de la certificación de equivalencia emitida por la autoridad correspondiente y los interesados contarán con un plazo de tres meses, a partir de su solicitud, para aportar copia de la documentación sustentatoria de la equivalencia.

Artículo 9. RECONOCIMIENTO REGULAR: Es el que corresponde a los medicamentos donde no se aplica el reconocimiento expedito.

Artículo 10. ADECUACIÓN. La Comisión Provisional para la Revisión de la Documentación Comprobatoria de la Eficacia Terapéutica de los Productos Medicamentosos Utilizados para Condiciones Graves o Críticas, creada por el Decreto Ejecutivo No. 65 de 6 de mayo de 2002, a partir de la entrada en vigencia de éste Decreto tendrá carácter permanente y se denominará Comisión para la Revisión de la Documentación Comprobatoria de la Eficacia Terapéutica de los Productos Medicamentosos Utilizados para Condiciones Graves o Críticas.

Artículo 11. EVALUACIÓN ESPECIAL. La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas está obligada a contar con el criterio de la Comisión para la Revisión de la Documentación Comprobatoria de la Eficacia Terapéutica de los Productos Medicamentosos Utilizados para las Condiciones Graves o Críticas, cuyas decisiones tienen carácter vinculante, en lo relacionado a los medicamentos que clasifiquen bajo las condiciones señaladas en el Decreto No. 65 de 6 de mayo de 2002. Los integrantes de ésta Comisión deberán requerir obligatoriamente el criterio técnico de la unidad especializada respectiva, de las instituciones a la cual representan.

Artículo 12. PRODUCTO DE REFERENCIA. Serán aceptados como producto de referencia para efectos de la evaluación de equivalencia e intercambiabilidad, preferentemente en el orden siguiente:

1. El medicamento innovador del país original y por excepción, el fabricado en un país [illegible].
2. El utilizado por los medicamentos equivalentes a los cuales se les aplica el reconocimiento expedito.

REGISTRADO

3. El medicamento reconocido como equivalente o intercambiable por una de las entidades o países reconocidos en el presente Decreto.
4. El medicamento que cuente con dos o más certificaciones legalizadas de equivalencia o intercambiabilidad, de países distintos, emitida por la Autoridad de Salud correspondiente de cada país, siempre y cuando los países involucrados cuenten con normativa de equivalencia terapéutica o intercambiabilidad y previa verificación de las certificaciones de calidad pertinentes de los laboratorios involucrados por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.
5. El medicamento de marca (no innovador) de uso local, solo si cumple con criterios de calidad, eficacia y seguridad debidamente documentados, de conformidad con las guías técnicas reconocidas en el presente Decreto.
6. El medicamento genérico o multifuente que se fabrica de acuerdo a los estándares nacionales relativos a equivalencia terapéutica señalados en este Decreto y cumple con criterio de calidad, eficacia y seguridad documentados, de conformidad con las guías técnicas reconocidas en el presente Decreto.

Parágrafo: Todos los solicitantes deberán enunciar las razones por las cuales no siguieron el orden preferencial.

Artículo 13. MÉTODOS. La equivalencia terapéutica se determinará a través de estudios apropiados, como farmacodinámicos, de bioequivalencia, clínicos o comparativos de perfiles de disolución, dependiendo del medicamento en cuestión.

Artículo 14. CERTIFICACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD. La Certificación de Intercambiabilidad tendrá la vigencia del registro sanitario. Con la renovación del registro sanitario del producto se renovará automáticamente la Certificación de Intercambiabilidad, siempre y cuando, se presente la certificación vigente de ls Buenas Prácticas de Laboratorio, la declaración jurada del representante legal acreditado del laboratorio que realizó el estudio (refrendada por el técnic responsable) que certifique el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, y se realice el pago de la tasa respectiva, sin perjuicio del cumplimiento de las disposiciones correspondientes a la renovación del Registro Sanitario.

Artículo 15. COMUNICACIÓN. Toda certificación de intercambiabilidad debe ser inmediatamente comunicada por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas a la Comisión Nacional de Registro Nacional de Oferentes, para los fines respectivos.

Artículo 16. PROYECTO DE ETIQUETA. Para facilitar la identificación de estos productos a los usuarios, el fabricante o distribuidor colocará en la etiqueta en forma visible las siglas MI, para tal efecto deberá aportar el proyecto de etiqueta respectivo dentro de los términos regulares establecidos.

Artículo 17. SUSPENSIÓN. Se suspenderá o cancelará la Certificación de Intercambiabilidad cuando:
1. El Registro Sanitario del producto sea suspendido o cancelado.
2. Le sea suspendida o revocada las Certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio o haya evidencia de incumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas.
3. Sea suspendida su condición de equivalente o intercambiable por alguna de las entidades en la o las que fundamentó su solicitud.
4. Existan una o más alertas, técnicamente comprobadas, que indiquen inequivalencia del producto.

5. Existan cambios en la calidad del principio activo, en la formulación de la forma dosificada (incluyendo los excipientes), en la forma farmacéutica que contiene el principio activo, o en los factores tecnológicos o de fabricación
6. Exista comprobación técnica que indique la inequivalencia del medicamento.
7. A solicitud del titular del registro de intercambiabilidad.

Artículo 18. GRADUALIDAD. Las disposiciones del presente Decreto se aplicarán [illegible] forma gradual, iniciando con los principios activos y concentraciones previstos en el Anexo [illegible] a p[illegible] de la entrada en vigencia del presente Decreto. Corresponderá a la Autoridad de Salud [illegible]ble [illegible] las etapas siguientes en la implementación del presente Decreto.

REGISTRAD

CAPÍTULO III
DE LOS REQUISITOS Y EVIDENCIAS PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA E INTERCAMBIABILIDAD

Artículo 19. REQUISITOS GENERALES. Todo producto que solicite ser considerado como intercambiable con el producto de referencia, deberá:
1. Llenar el formulario de solicitud respectivo en forma adecuada.
2. Presentar declaración jurada del representante legal acreditado del fabricante (refrendado por el técnico responsable) que acredite que no ha variado ninguna de las condiciones aprobadas en el proceso de Registro Sanitario.
3. Mantener vigente la Certificación de Buenas Prácticas de Fabricación o Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio y cumplir con las Normas de Buenas Prácticas Clínicas.
4. Demostrar equivalencia terapéutica de conformidad a lo dispuesto en el presente Decreto.
5. Presentar proyecto de etiqueta con la inclusión de las siglas MI en lugar visible.

Artículo 20. EVIDENCIAS PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA. Las evidencias de equivalencia terapéutica se demostrarán a través de estudios in vivo o in vitro, apropiados según el medicamento en cuestión (Anexo III)

Artículo 21. ESTUDIOS IN-VIVO. Los estudios in vivo para demostrar equivalencia terapéutica lo constituyen, en orden de preferencia descendente, los estudios de bioequivalencia, los estudios farmacodinámicos y los ensayos clínicos controlados (Anexo IV)

Artículo 22. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA. Constituyen el tipo de evidencia de primera elección para demostrar la intercambiabilidad, a excepción de aquellos productos cuyas concentraciones en sangre no son útiles para determinar la disponibilidad de la sustancia en el sitio de acción.

Artículo 23. ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS. Los estudios farmacodinámicos aplican cuando:
1. El efecto terapéutico no requiere de la llegada del medicamento a la sangre (absorción)
2. Las concentraciones del principio activo o sus metabolitos en sangre u orina no se pueda cuantificar con la sensibilidad, precisión y reproducibilidad necesaria.
3. La concentración sanguínea no se pueda utilizar como punto final de demostración de eficacia y seguridad.

Artículo 24. ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS. Los ensayos clínicos controlados aplican cuando:
1. El perfil de las concentraciones plasmáticas o de excreción urinaria no son adecuadas para establecer equivalencia terapéutica entre dos formulaciones.
2. Los parámetros farmacodinámicos no se relacionen con la eficacia del producto o no sean medibles.

Artículo 25. ESTUDIOS IN VITRO. Se considerará aceptable para la evaluación de equivalencia terapéutica la presentación de estudios in vitro en los siguientes casos (Anexo IV):

1. Productos en los que no se requieren los estudios in vivo.
2. Formulación multiorigen con diferente potencia o concentración cuando el producto farmacéutico es elaborado por el mismo fabricante en el mismo sitio de fabricación y:
   a. La composición cualitativa de las diferentes potencias o concentraciones es esencialmente la misma;
   b. La relación de ingredientes activos/ excipientes para las diferentes concentraciones es esencialmente la misma; o en el caso de concentración o potencia baja, la relación entre excipientes es la misma;
   c. Cuando se ha desarrollado un estudio apropiado de equivalencia en al menos una de las formulaciones (usualmente la de mayor potencia, a menos que se haya escogido la de potencia más baja por razones de seguridad); y
   d. Que la farmacocinética haya demostrado ser lineal en el rango de dosis terapéutica, [illegible] caso de disponibilidad sistémica.
3. Productos que se les aprobó la exención de los estudios in vivo.

REGIST

Parágrafo: Los estudios in-vitro de equivalencia terapéutica deberán justificarse en base a la exención, de acuerdo a los criterios señalados.

Artículo 26. EXENCIONES DE ESTUDIOS IN VIVO. En los siguientes casos se concederán exenciones para estudios in-vivo, sin embargo, deberán presentar evidencias in vitro de equivalencia terapéutica:

1. Productos que presentan la misma forma de dosificación y formulación cualitativa pero diferentes dosis de un producto que haya demostrado bioequivalencia in-vivo.
2. Productos que contengan un principio activo de alta solubilidad, alta permeabilidad y de rápida disolución (Clase I del sistema de Clasificación Biofarmacéutica).
3. Productos con perfiles o pruebas de disolución in-vitro que han sido correlacionados con datos in-vivo.
4. Productos con cambios en la formulación posteriores a su aprobación de intercambiabilidad y que de acuerdo a la "Guías de Cambios en Escala Posteriores a la Aprobación" (SUPAC) adoptada, no requieren estudios de bioequivalencia in vivo.

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

CAPÍTULO IV
DE LA CLASIFICACIÓN DE PRODUCTOS INTERCAMBIABLES

Artículo 27. CATEGORÍAS. Los productos intercambiables serán clasificados de acuerdo al riesgo sanitario y al tipo de evidencia que se utilizó para demostrar su equivalencia terapéutica, sin perjuicio de lo dispuesto en las Disposiciones Generales de éste Decreto

Artículo 28. DE ACUERDO AL RIESGO SANITARIO. Los medicamentos se clasificarán prioritariamente de acuerdo al riesgo sanitario, conforme a los siguientes niveles:

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

Se aplicarán las clasificaciones de acuerdo al tipo de evidencia, siempre y cuando no haya contradicciones con el riesgo sanitario. De haber contradicciones se exigirán estudios de equivalencia terapéutica in vivo, previamente justificada por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, salvo clasificación de riesgo sanitario específica por producto que indique lo contrario.

Artículo 29. DE ACUERDO AL TIPO DE EVIDENCIA. Los medicamentos se clasificarán en:

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

Artículo 30. CATEGORÍA "A". Se exigirán estudios in vivo, a los productos que presenten alguna de las siguientes características:

1. Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica cuando uno o más de los siguientes criterios aplican:
   a. Indicado para condiciones graves o criticas que requieren asegurar una respuesta terapéutica
   b. Margen de seguridad estrecho (el cociente entre la dosis letal media, DL_{50} y la dosis eficaz media, DE_{50}, es menor de 2.0) o ventana terapéutica estrecha (el cociente entre la concentración mínima tóxica y la concentración mínima eficaz es menor de 2.0). El uso eficaz y seguro de los medicamentos que contienen el fármaco en cuestión, requiere de una cuidadosa dosificación, valoración sanguínea, y monitorización clínica.
   c. Curva dosis respuesta con pendiente muy pronunciada (pequeñas modificaciones en las dosis determinan importantes variaciones en la respuesta).
   d. Farmacocinética complicada:
      d.1. Por absorción variable o incompleta (menor del 30% de una dosis).
      d.2. Ventana de absorción. – El principio activo o su porción terapéutica es inestable en un sector específico del tracto digestivo y requiere de un recubrimiento especial o formulación, por ejemplo la inclusión de reguladores de pH, desarrollo de cubiertas entéricas y recubrimiento con películas para asegurar una adecuada absorción.
      d.3. Farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (de orden cero, no proporcional o dosis dependiente).
      d.4. Biotransformación pre-sistémica o efecto de primer paso mayor del 70%.
   e. Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad relacionados con el mismo fármaco o con fármacos de estructura química o formulación similar.
   f. Propiedades fisicoquímicas desfavorables (baja solubilidad menor a 0.1%, inestabilidad, pobre permeabilidad, baja humectabilidad y variaciones cristalográficas meta-estables, como polimorfismo, solvatos, hidratos.
   g. Relación excipientes/ principio activo mayor de cinco (5).
2. Productos farmacéuticos no orales y no parenterales diseñados para actuar por absorción sistémica (Parches transdérmicos, supositorios, otros)
3. Productos farmacéuticos de uso parenteral, en forma sólida, semisólida y soluciones no acuosas para actuar por absorción sistémica
4. Productos farmacéuticos de liberación sostenida o de liberación modificada diseñada para actuar por absorción sistémica.
5. Productos de combinación fija con acción sistémica
6. Productos farmacéuticos en forma distinta a las soluciones, que actúan localmente sin absorción sistémica (oral, nasal, ocular, dérmico, rectal, vaginal, etc). En este último caso el concepto de bioequivalencia no es aplicable y se necesitarían estudios clínicos comparativos o estudios farmacodinámicos para probar su equivalencia. Esto sin embargo no excluye la necesidad potencial de mediciones de la concentración del fármaco para evaluar absorción parcial inesperada.

Artículo 31. CATEGORÍA "B". Son aquellos que demostraron equivalencia terapéutica a través de estudios in vitro.

Artículo 32. CATEGORÍA "C". Previa evaluación del riesgo sanitario por la Autoridad de Salud, serán considerados equivalentes sin necesidad de evidencia adicional, los siguientes productos farmacéuticos:

1. Las soluciones acuosas para ser administrados parenteralmente (intravenoso, intramuscular, subcutáneo o la vía intratecal) que contienen el mismo principio activo en iguales concentraciones, los mismos excipientes en concentraciones comparables.
2. Soluciones para uso oral que contienen principios activos en igual concentración, exentos de excipientes que se conoce o se sospeche que afecten el tránsito gastrointestinal o la absorción de la sustancia activa.
3. Gases.
4. Polvos para reconstitución como una solución cuando la solución cumple con los criterios enunciados en el numeral 1 ó 2.
5. Productos oftálmicos u óticos preparados como solución acuosa que contienen el mismo principio activo en la misma concentración y esencialmente el mismo excipiente en concentraciones comparables.
6. Los productos tópicos preparados como soluciones acuosas que contienen el mismo principio(s) activo(s), en la misma concentración y esencialmente el mismo excipiente en concentraciones comparables.
7. Productos de inhalación o aerosoles nasales que son administrados con o sin un dispositivo esencialmente igual, preparados como soluciones acuosas y que contienen el o los mismos principios activos, en la misma concentración y los mismos excipientes en concentraciones similares o comparables, siempre y cuando se compruebe que la expulsión de dosis es la misma.

Parágrafo: La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas podrá excluir de ésta Categoría al producto que manifieste inequivalencia, mediante Resolución motivada.

CAPÍTULO V
DE LOS REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS CENTROS DONDE SE REALIZAN ESTUDIOS PARA DEMOSTRAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

Artículo 33. ESTUDIOS EN HUMANOS. Los estudios en humanos solo podrán ser realizados en centros de investigación en países que cuenten con legislación en la materia y que estén debidamente autorizados por la autoridad competente.

Artículo 34. CENTROS. Los centros deben cumplir con las normas de buenas prácticas clínicas, las normas de buenas prácticas de laboratorio, así como otras disposiciones legales existentes a nivel nacional e internacional para la adecuada conducción de estudios de equivalencia terapéutica en humanos y de estudios in vitro de disolución.

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

CAPÍTULO VI
DISPOSICIONES FINALES

Artículo 35. MODIFICACIÓN: El artículo 8 del Decreto Ejecutivo No.65 de 6 de mayo de 2002 quedará así:

Artículo 8. La documentación comprobatoria de la eficacia terapéutica, la constituirán preferiblemente, los informes completos de los resultados de los estudios clínicos, fase I, II y III, los cuales deben incluir entre otros, estudios de farmacodinamia, farmacocinética y biodisponibilidad absoluta y relativa por forma farmacéutica. También deberá presentarse la acreditación de los estudios realizados por el laboratorio respectivo, y demás requisitos establecimos en el presente Decreto.

Artículo 36. DISPOSICIONES REFORMATORIAS. El presente Decreto modifica los artículos 2, 8 y 9 y deroga el artículo 7 del Decreto Ejecutivo No.65 de 6 de mayo de 2002.

Artículo 37. ANEXOS. Los Anexos I, II, III y IV forman parte integral del presente Decreto.

Artículo 38. Este Decreto empezará a regir tres meses a partir de su promulgación.

FUNDAMENTO DE DERECHO: Constitución Política de la República Panamá
Decreto de Gabinete 1 de 15 de enero de1969
Ley 1 de 10 de enero de 2001

Dado en la ciudad de Panamá, a los 30 días del mes de agosto del año dos mil cuatro (2004).

COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE

MIREYA MOSCOSO
Presidenta de la República

FERNANDO GRACIA GARCIA
Ministro de Salud

ANEXO I

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS

FORMULARIO DE SOLICITUD DE CERTIFICACION DE INTERCAMBIABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

No. Control _____ Fecha: _____

Instructivo: el formulario debe ser llenado en letra imprenta, tinta negra, marcando con un gancho (√), únicamente las casillas que se ajustan al medicamento y a la documentación sustentaroria que así lo acredite, de conformidad a las disposiciones establecidas en la Ley 1 de 10 de enero de 2001 y reglamentos complementarios. Por el carácter técnico de la solicitud es necesario que la información suministrada sea veraz, por lo que se requiere que ésta sea verificada por un farmacéutico que dejará constancia de esto mediante refrendo. De requerir espacio extra podrá utilizar páginas simples adicionales dejando constancia de ello en las casillas respectivas.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: _____

CLASIFICACIÓN: CATEGORÍA ☐ A ☐ NUMERAL ☐ LITERAL ☐ SUBLITERAL

☐ B

☐ C ☐ NUMERAL

A. INFORMACIÓN GENERAL:

Identificación del solicitante y sus generales: _____

_____

Nombre del laboratorio fabricante: _____

_____

País del laboratorio fabricante: _____

_____

Nombre y generales del representante legal acreditado: _____

_____

_____

Nombre y generales del apoderado legal en Panamá: _____

_____

B. DATOS DEL MEDICAMENTO:

Descripción: _____

(Principio activo, concentración, forma farmacéutica, vía de administración)

Número de registro sanitario: _____

Indicación si se trata de un medicamento utilizado para condiciones graves o críticas:
(según Decreto Ejecutivo No. 65 de 6 de mayo de 2002)

☐ SI ☐ NO

Condición: _____
(Describa la indicación)

C. **SISTEMA DE RECONOCIMIENTO SOLICITADO:** EXPEDITO ☐ REGULAR ☐

1. REFERENCIA APLICABLE AL SISTEMA EXPEDITO:
   - ☐ Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA)
   - ☐ Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA)
   - ☐ Organización Mundial de la Salud (OMS)
   - ☐ Organización Panamericana de la Salud (OPS)
   - ☐ Dirección General de Medicamentos de Canadá
   - ☐ Instituto Nacional Japonés de Ciencias de la Salud
   - ☐ Agencia para el Control de Medicamentos del Reino Unido (MCA)
   - ☐ Agencia de Productos Medicamentosos de Suecia (MPA)

Otra: _____
(Describa)

Certificación sustentatoria: ☐ SI ☐ NO

2. IDENTIFICACIÓN DEL SISTEMA REGULAR APLICADO

☐ Estudios in vivo ☐ Estudios in vitro

3. SOLICITUD DE EXCENCIÓN DE ESTUDIOS IN VIVO: ☐ SI ☐ NO
   Fundamento:
   - ☐ Producto que presenta la misma forma de dosificación y formulación cualitativa pero diferentes dosis de un producto que haya demostrado bioequivalencia in-vivo.
   - ☐ Producto que contiene un principio activo de alta solubilidad, alta permeabilidad y de rápida disolución (Clase I del sistema de Clasificación Biofarmacéutica).
   - ☐ Producto con perfiles o pruebas de disolución in-vitro que ha sido correlacionada con datos in-vivo
   - ☐ Producto con cambios en la formulación posteriores a su aprobación de intercambiabilidad y que de acuerdo a la Guías de "Cambios en Escala Posteriores a la Aprobación" (SUPAC) adoptada, no requieren estudios de bioequivalencia in vivo.

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

Detalle de la documentación que justifique la exención de estudios in vivo: _____

_____

_____

4. APLICACIÓN DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA PARA ESTUDIOS IN VIVO:

1. Aplicación de estudios de bioequivalencia: ☐ SI ☐ NO
2. Aplicación de estudios farmacodinámicos : ☐ SI ☐ NO

Fundamento:

☐ El efecto terapéutico no requiere de la llegada del medicamento a la sangre (absorción)

☐ Las concentraciones del principio activo o sus metabolitos en sangre u orina no se pueda cuantificar con la sensibilidad, precisión y reproducibilidad necesaria.

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

5. APLICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS: ☐ SI ☐ NO

Fundamento:

☐ El perfil de las concentraciones plasmáticas o de excreción urinaria no son adecuadas para establecer equivalencia terapéutica entre dos formulaciones

☐ Los parámetros farmacodinámicos no se relacionen con la eficacia del producto o no sean medibles.

D. MEDICAMENTO DE REFERENCIA UTILIZADO:

Nombre del producto:_____

Descripción:_____
(Principio activo, concentración, forma farmacéutica, vía de administración)

Número de Registro Sanitario (si aplica): _____

Nombre del laboratorio fabricante:_____

País del laboratorio fabricante: _____

Fundamento:

☐ El medicamento innovador, sea del país de origen o de uno distinto

☐ El utilizado por los medicamentos equivalentes a los cuales se les aplica el reconocimiento expedito.

☐ El medicamento reconocido como equivalente o intercambiable por una de las entidades o países reconocidos en el presente Decreto.

☐ El medicamento que cuente con dos o más certificaciones legalizadas de equivalencia o intercambiabilidad, de países distintos, emitida por la Autoridad de Salud correspondiente de cada país, siempre y cuando los países involucrados cuenten con normativa de equivalencia terapéutica o intercambiabilidad y previa verificación de las certificaciones de calidad pertinentes de los laboratorios involucrados por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

☐ El medicamento de marca (no innovador) de uso local, solo si cumple con criterios de calidad, eficacia y seguridad debidamente documentados, de conformidad con las guías técnicas reconocidas en el presente Decreto.

☐ El medicamento genérico o multifuente que se fabrica de acuerdo a los estándares nacionales relativos a equivalencia terapéutica señalados en este Decreto y cumple con criterio de calidad, eficacia y seguridad documentados, de conformidad con las guías técnicas reconocidas en el presente Decreto.

Detalle y referencias del fundamento aplicable:

_____

_____

_____

Breve explicación en cuanto al orden preferencial aplicado:

_____

_____

_____

E. DOCUMENTACIÓN:

Proyecto de etiquetas ☐ SI ☐ NO

Declaración Jurada que acredite que se mantienen todas las condiciones aprobadas en el Registro Sanitario del producto: ☐ SI ☐ NO

Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura(BPM)o de Fabricación(BPF) ☐ SI ☐ NO

Fecha de expedición_____ Fecha de expiración_____

Certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) ☐ SI ☐ NO

Fecha de expedición_____Fecha de expiración_____

Comprobación del cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas: ☐ SI ☐ NO

Fecha de expedición_____

Descripción de la documentación adjunta que demuestra la equivalencia terapéutica:

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

Páginas Adicionales: ☐ SI ☐ NO ☐ CANTIDAD

Conste, bajo la gravedad del juramento, con la firma puesta al pie de este formulario de solicitud, que todos y cada uno de los datos expresados en este son exactos y verdaderos.
(Se advierte que suministrar información falsa es constitutivo de delito y susceptible de sanción penal).

Nombre del solicitante en imprenta: _____

Cédula de identidad personal : _____

FIRMA _____
(Igual a la cédula)

Nombre en imprenta del farmacéutico que refrenda la solicitud: _____

Número de registro _____ Firma _____
(Igual a la cédula)

PARA USO OFICIAL

Nombre del evaluador (letra imprenta): _____

Consultas especiales realizadas: _____

Evaluación especial (Condiciones graves ó críticas): ☐ Positiva ☐ Negativa

Nivel de riesgo sanitario: 1 2 3

Explique (En caso de riesgo sanitario alto (1)): _____

Solicitud: ☐ aprobada: ☐ rechazada:

Observaciones u objeciones: _____

Firma del evaluador responsable: _____ Fecha de evaluación: _____

Confirmación de inclusión en la base de datos:

Nombre del captador: _____

Firma del captador: _____

(Fundamento Legal: Ley 1 de 10 de enero de 2001 y reglamentos complementarios)

ANEXO II

LISTA DE MEDICAMENTOS PRIORIZADOS QUE DEBEN CONTAR CON EQUIVALENCIA TERAPEUTICA (Sin perjuicio del cumplimiento de las disposiciones vigentes en matera de adquisiciones y registro sanitario)

Principio Activo	Forma farmacéutica	Concentración
5-fluorouracilo	Vial	50mg/ml
Abacavir	Sln / oral	20mg/ml
Abacavir	Tab recub	300mg
Acetazolamida	Comp.	250mg.
Aciclovir	Vial i. V.	25 mg/1mlx10 ml.
Aciclovir	Tab	200mg
Aciclovir	Tab	400mg
Actinomicina D	Vial	500mcg
Adenosina fosfato	I. V. Amp.	3mg/2ml
Albumina humana pobre en sodio	Vial	20 – 25%
Albumina humana pobre en sodio	Vial	50%
Aldesleukina (interleukina - 2)	Vial	22 mill ui
Alfacalcidol	Cápsula	1mcg
Alprazolam	Comprimido	0.5 mg
Amikacina sulfato	I.m., i.v.	500mg/2ml
Aminocaproico acido	Vial	250 mg
Amiodarona	I. V.	50 mg/ml. x 3 ml.
Amiodarona	Tab	200mg
Amisulprida	Tab	200mg
Amitriptilina	Cápsula o comprimido	10 mg
Amitriptilina	Cápsula o comprimido	25 mg
Amlodipina	Tab	5mg
Amoxilina Clavulánico	I. V. Vial	1.2 mg
Amoxicilina o trihidratada (verificar escritura)	Comprimido o cápsula	500mg
Ampicilina Sulbactam	I.m. I.v. Vial	1.5 mg
Anastrazol	Comprimido	1 mg
Anfotericina B	Vial	50mg
Anrinona Lactato	I.v. Vial	10mg/20ml
Anticuerpo monoclonal Anti-CD3	Ne	ne
Anticuerpos contra receptores de IL-2	Ne	ne
Aprotinina	I.v. Vial	500,000
Asparaginasa	Amp	10,000ui
Atazanavir	Cap	200mg
Atazanavir	Cap	100mg
Atazanavir	Cap	150mg
Atracurio Besilato	I. V. Amp	10 mg/ml x2.5 ml
Azatioprina	Tab	50mg
Azitromicina	Comp.	500mg
Basiliximab	Cap	500mg
Basiliximab	Vial	20mg
Beclometasona	Inhalador / Fco.	50mcg/inh libre de cfc
Bicalutamida	Tab / Comp.	50mg
Biperideno clorhidrato	Tab	2mg
Biperideno clorhidrato	Tab retard	4mg

Biperideno lactato	Amp	2mg/ml
Biperideno lactato	Amp	5mg/ml
Bleomicina	Amp/vial	15ui
Bromazepan	Tab	3mg
Bromocriptina	Comp.	2.5 mg
Bupivacaína HCl	Vial	5 mg/ml
Bupivacaína HCl	Vial	20 – 50 ml
Bupropion	Tab	150mg
Busulfano	Tab / Comp	2mg
Capecitabine	Tab / Comp	500mg
Captopril	Tab	25mg
Carbamazepina	Tab	200mg
Carbamazepina	Tab cr	200mg
Carbamazepina	Susp	100mg/5ml
Carbamazepina	Tab cr	400mg
Carbedilol	Comprimidos	12.5 mg
Carboplatino	Vial	150mg
Carboplatino	Vial	450mg
Carmustina	Amp / Vial con diluyente	100mg
Carvediloi	Comp.	6.25 mg
Caspofungina	Vial	70 mg
Caspofungina	Vial	50 mg
Cefalexina	Fco.	250 mg/ 5 ml, 60 – 100 ml
Cefepime	Vial	1 gm
Cefpiroma	Vial	1 gm
Ceftazidima	Vial / I.V.	1 gm
Ceftibuten	Comprimidos orales	400mg
Ceftriaxona	Vial / I.V.	1 g
Ceftriazona sodica	Vial	250 mg
Ceftriazona sodica	Vial	1 gm
Cefotaxima (sódica)	I.m. I. V. Vial	1g
Cefoxitina	I.m. I. V. Vial	1g
Certroparina sodica	Iny.	ne
Ciclofosfamida	Tab	50mg
Ciclofosfamida	Amp o Vial	500mg – 1g
Ciclosporina	Cap con microemulsión	25mg
Ciclosporina	Cap con microemulsión	100 mg
Ciclosporina	Amp o vial	50mg/ml
Ciclosporina con microemulsión	Fco	100mg/ml
Ciprofloxacina	I. V. Vial	500 mg
Ciprofloxacina	I. V. Vial	200mg
Ciprofloxacina lactato	Vial	1mg/ml
Ciprofloxacina lactato	Vial	200mg
Cisplatino	Vial	10mg – 50 mg
Citalopram	Tab	20mg
Citarabina	Amp o Vial con diluyente	100 – 500 mg
Citarabina	Vial	1g
Citarabina	Vial	500mg
Citicolina	I.m. I.v. Amp.	125 mg/ ml/ 2 ml
Claritromicina	Comp	500 mg
Claritromicina	Fco.	250 mg/ 5ml
Clindamicina	Comprimidos	300 mg

Clindamicina	Vial	150mg/6ml
Clomifeno citrato	Comp	50mg
Clomipramina	Ne	50mg
Clonazepan	Tab	2mg
Clopidogrel	Tab	75mg
Clorambucil	Tab	2mg
Clorodiazepóxido	Comprimidos	10mg
Clozapina	Tab	25mg
Clozapina	Tab	100mg
Complejo Protombínico	Vial	200 ui (de factor ix)
Corticotropina	Vial	0.25 mg
Cotrimoxazol	I.m. I.v.	16/80 mg x10ml
Cromoglicato sodico	Aerosol/inh.	0.8 mg
Dacarbacina citrato	Vial, I.V.	200mg
Dacarbacina citrato	Vial, I.V.	20 mg/ ml
Dactinomicina (Actinomicina D)	Ampolla o vial, 5 – 10 ml	0.5 mg
Daclizumab	Ne	ne
Dalteparina sodica	Iny	ne
Danazol	Cap	200mg
Daunorubicina	Vial	20 mg
Dexametasona	Tab	4 mg
Dexametasona	Tab.	0.5 mg
Dexametasona fosfato sódico(libre de alcohol bencílico)	Amp	4mg/ml
Dexmedetomidina	I.v.amp	50 mg/ml
Diazepam	Tab.	5 mg
Diazepam	Amp.	10 mg
Diazoxido	Amp i.v.	15mg/ml 20 ml
Dicloxacilina	Comprimidos	500 mg
Dicloxacilina	Fco.	250 mg/ 5ml
Didanosina	Comp.	400 mg
Didanosina	Tab / Cap	100mg
Digoxina	Amp	0.25mg/2ml ó 0.25 mg/ml
Digoxina	Sln pediat po	0.05mg/ml
Digoxina	Fco.	5mcg/0.1 ml
Digoxina	Tab	0.25mg
Diltiazem	Cap	180mg
Diltiazem	Tab	60mg
Dimenhidrinato	I.v. Amp	10 mg/ml
Divalproato sódico	Tab	500mg
Dobutamina HCl	Vial	12,5mg/ml
Dobutamina HCl	Vial	250mg/10ml
Docetaxel	Vial 0.5 ml	20 mg
Docetaxel	Vial 2 ml	80 mg
Dopamina HCL	Amp / Vial	40-50mg/ml – 5 ml
Doxazocina	Comp.	2 mg
Doxorrubicina clorhidrato	Vial	10mg
Doxorrubicina HCl	Vial	50mg
Efavirenz	Cap	200mg
Enalapril	Tab	5mg

Enalapril maleato	Tab	20mg
Enoxaparina sodica	Iny	ne
Epinefrina 1	Amp	1000/ml
Eritropoyetina	Vial	2000 u.i.
Eritropoyetina	Vial	50,000 u.i.
Eritropoyetina alfa	Vial	2,000 ui
Eritropoyetina beta	Vial	20,000 ui
Eritropoyetina beta	Vial	50,000 ui
Eritropoyetina beta	Vial	2,000 ui
Espironolactona	Tab	25mg
Estavudina	Cap	40mg
Estreptokinasa	Vial	1.5 m ui
Etamsilato	Comp	500 mg
Etopósido	Cap	50mg
Etopósido	Sln iny/ Amp / Vial	100mg
Everolimus	Ne	ne
Exemestano 25 mg	Comprimido	25 mg%
Expansor de plasma a base de almidones 6% ensolución salina 0.9% tipo – Hetarstach	Bolsa I. V.	500ml
Factor IX	Vial	25ui/ml
Factor VIII	Vial	200 – 350 u.i.
Fenitoína	Susp/ frásco	125mg/5ml
Fenitoína sódica	Cap	100mg
Fenitoína sódica	Sln iny	50mg/ml
Fenitoína sódica	Amp	250 mg/5ml
Fenobarbital	Amp	130mg/ml
Fentanilo	Parche	25mcg
Fentanilo	Parche	50mcg
Fentanilo	Amp	0,05mg/ml
Fentanyl	Amp.	0.05 mg/ml
Filgrastin (fact. Estim. Col. De granul)	Vial	300mcg/ml
Finasteride	Comp.	5 mg
Fluconazol	Vial	2 mg/ ml
Fluconazol	Via	200 mg
Fluconazol	Cap.	50 mg
Fludarabina	Tab	10mg
Fludarabina	Vial	50mg
Flufenazina	I.m. Sc amp	25 mg
Flumazenilo	I.v. Amp	0.5 mg/ml
FluoroUracilo	Vial	50 mg/ml
Fluodrocortisona	Comp.	0.1 mg
Fluoxetina	Tab	20mg
Fluoxetina	Sln	20mg/ml
Flutamida	Tab / Comp	250mg
Foscarnet	Ne	ne
Furosemida	Tab	40mg
Furosemida	Amp	10mg/ml
Gabapentina	Tab	300mg
Gamaglobulina antilinfocitos	Ne	ne
Gamaglobulina antitimocitos	Vial	250 mg/ 50ml

Ganciclovir	Cap /Comp	250 - 500 mg
Ganciclovir	Amp / Vial	500 mg
Gemfibrozilo	Ne	600/900mg
Gemcitabina	Vial	1 g
Gemcitabina	Vial	200 mg
Gencitabina	Vial	1 gm
Glibenclamida	Tab	5mg
Gliceril trinitrato (nitroglicerina)	Parche	5 mg/24 h
Gliceril trinitrato (nitroglicerina)	Tab subl	0.4mg
Gliceril trinitrato (nitroglicerina)	Vial	5mg/ml
Gliclazida	Tab	80mg
Goserelina acetato	Iny	3.6 mg
Granisetron	Amp	1mg/ml
Haloperidol	Tab	5mg
Haloperidol	Amp	5mg/1ml
Haloperidol	Gtts	2mg/
Haloperidol, decanoato	Amp	50mg
Hidralazina clorhidrato	Amp	20mg/ml
Hidroclorotiazida/triamtereno	Tab	25mg/50mg
Hidrocortisona succinato	I.m. I.v. Vial	500 mg
Hidroxicarbamida (hidroxiurea)	Cap	500mg
Hierro aminoquelado + acido folico	Comp.	800 mg
Hierro no dextrano	Amp	10 mg
Hierro no dextrano	Amp	20 mg
Idarrubicina	Amp / Vial	5mg
Ifosfamida	Iny / vial	1g
Imatinib mesilato	Cap	100mg
Imatinib mesilato	Cap	400mg
Imipenen con cilastatina	Vial	500 mg
Indapamida	Tab	1,5mg
Indinavir, sultato	Cap	400mg
Indometacina sodica liofilizada	Vial	1 mg
Inhibidor de bomba de protones	Vial / I. V.	40 mg
Inmunoglobulina	Vial	0.5 – 1g
Inmunoglobulina	Vial	1 gm
Inmunoglobulina	Vial	3 gm
Inmunoglobulina	Vial	2.5 gm
Inmunoglobulina	Vial	5 – 6 g
Interferon Alfa 2 a	Inyect.	4.5 M.ui
Interferon Alfa 2 a	Inyect.	5 M ui
Interferon Alfa 2 a	Inyect. / amp / vial	9 M.ui
Interferon Alfa 2 a	Inyect. / amp / vial	10 M ui
Interferon Alfa 2 b	Inyect.	5 M.ui
Interferon Alfa 2 b	Inyect.	4.5 M ui
Interferon Alfa 2 b	Inyect./ amp /vial	9 M.ui
Interferon Alfa 2 b	Inyect./ amp /vial	10 M ui
Interferon Beta 1 a	Inyect.	30 mcg
Interferon Beta 1 a	Inyect.	44 mcg
Interferon Beta 1 b	Inyect.	250 mcg
Ipratropio bromuro	Fco inhal	15-20mcg/inhalación
Irinotecan	Vial	100 mg

Irinotecan clorhidrato	Vial	20 mg/ml
Isosorbida, dinitrato	Tab	10mg
Isosorbida, dinitrato .	Tab subl	5mg
Isradipino	Cap	5mg
Itraconazol	Cap	100mg
Ketamina	Vial, I.V. I.M.	50 mg/ml – 10ml
Ketoconazol	Comp. / Tab	200 mg
Ketoconazol	Fco.	20mg/5ml
L – asparaginasa	Vial	10,000 ui
Labetalol	Vial	5 mg/ml
Lamivudina	Tab	150mg
Lamivudina	Sln po	10mg/ml
Lamivudina/zidovudina	Tab	150mg/300mg
Lamotrigina	Comp.	100 mg
Leflunomida	Comp.	20 mg
Letrozol	Tab / Comp	2.5mg
Leucovorina cálcica (ácido folínico)	Vial	50 mg
Leuprolerina (leuprolide) acetato	Vial	3.75 mg
Levodopa/benserazide	Tab	200mg/50mg
Levodopa/carbidopa	Tab	250mg/25mg
Levodopa/carbidopa	Tab	200mg/50mg
Levofloxacina	Comp.	500 mg
Levofloxacina	Inyect.	500 mg
Levotiroxina sal sódica	Tab	0,1mg
Liotironina	Tab	25mcg
Litio carbonato	Comp.	300 mg
Lomustina	Comprimido	20 mg
Lorazepam	Tab	2mg
Lorazepam	Tab	1 mg
Losartan	Tab	50mg
Manitol 20%	I.V. Vial	250 ml
Megestrol acetato	Suspensión	40 mg/ml
Megestrol acetato	Comp.	40 mg
Melfalano	Vial	50 mg
Melfalano	Tab/ Comp	2mg
Memantina	Tab	10mg
Mercaptopurina	Tab	50mg
Mercaptopurina	Comp.	50 mg
Meropenem	Vial	500mg
Meropenem	Vial	1gm
Mesna	Amp 4 ml	100mg/ml
Mesna	Amp	400mg/ml
Mesna	Tab	400mg
Mesterolona	Comprimido	25 mg
Metformina	Tab	850mg
Metilprednisolona succinato sodico	Vial	500 mg
Metilprednisolona succinato sodico	Vial	250 mg
Metilprednisolona succinato sodico	Vial	1 gm
Metotexato	Vial	25 mg/ ml im/iv/it
Metotrexato	Tab	2.5mg
[illegible]	Vial 2 ml	[illegible]

Metotrexato	Sln iny I.V.	1gm
Metronidazol	Sln/iny	500mg
Micofenolato mofetil	Cap	250mg
Midazolam	Amp	5mg/ml, 3 y 10 ml
Midazolam	Amp	15mg/3ml
Midazolam	Amp	50mg/10ml
Midazolam	Amp	5mg/ml
Midazolam	Tab	7,5mg
Midazolam	Tab	15mg
Milrrinona	Vial	1 mg/ml
Minoxidil	Comp.	10 mg
Mitomicina	Ampolla o vial	5 mg
Mitoxantrone	Vial	2 mg/ ml
Molgramostim	Vial	150mcg/ml
Molgramostim	Vial	300mcg
Montelukast	Comp	5 mg
Montelukast	Comp	10 mg
Morfina HCl o sulfato	Amp o vial I.M. I.V.	10 – 15 mg/ml
Morfina sulfato	Comp.	15 mg
Naloxone	Sln iny / Amp	0.4mg/ml
Nandroparina calcica	Iny	ne
Nelfinavir	Polvo po	50mg/g
Nelfinavir	Tab	250mg
Neostigmina metilsulfato	I.m. I.v.	0.5 sc
Neostigmina metilsulfato	Amp	0.5 mg/ml
Nevirapina	Tab	200mg
Nevirapina	Tab	50mg/5ml
Nifedipina	Cap	10mg
Nilutamida	Tab/ comp	50mg
Nimodipina	I.v. Vial	10 mg/50 ml
Nimodipina	Comprimidos	30 mg
Nitroprusiato sódico	Vial	50mg/ 2ml
Norepinefrina	I.v. Amp.	1 mg/ ml
Obidoxina	I.v. Ampollas vial	250 mg
Octreotida	I.v. Amp	01 mg sc
Olanzapina	Tab	10mg
Omeprazol	Cap. / comp	10 – 20 mg
Omeprazol	Iny.	20 mg
Omeprazol	Vial i.v.	40 mg
Ondansetron HCL	Amp	2mg/ml
Oxaliplatino	Vial	100 mg
Oxaliplatino	Vial	50 mg
Oxcarbazepina	Tab	300mg
Oxcarbazepina	Tab	600mg
Placlitaxel	Vial 50 ml	6 mg/ml
Paclitaxel	Vial	300mg
Paclitaxel	Vial	30mg
Pamidronato	Vial	90mg
Papaverina	I.m. I.v. Vial	30 mg/ ml 10 ml
Paracetamol/Codeina	Comp	300/30 mg

Paroxetina	Tab	20mg
Perindopril	Comp.	4 mg
Pentoxifilina	Amp.	300 mgx 15 ml
Pentoxifilina	Comp	400 mg
Piperacilina con tazobactan	Vial	4 gm/0.5gm
Piridostigmina bromuro	Tab	60mg
Polimixina B	I.V. I.M. Intratecal, Vial	500,000 ui,
Pralidoxina	I.v. Vial	1 g
Prazosin	Tab	2mg
Prednisolona	Sln oral	1-3mg/ml
Prednisona	Tab	50mg
Prednisona	Tab	5mg
Procainamida clorhidrato	Amp	100mg/ml
Procainamida clorhidrato	Cap o tab	250mg
Procarbazina clorhidrato	Cap	50mg
Propericiacina	Gtts	4%
Propofol	Emuls	20mg/ml
Propofol	Emuls	10mg/ml
Propofol	Amp.	10 mg/ml
Protamina HCl o sulfato	Vial I.V.	1000u/ml – 5 ml
Quetiapina, fumarato	Tab	25mg
Quetiapina, fumarato	Tab	100mg
Quetiapina, fumarato	Tab	200mg
Quinidina sulfato	Cap o tab	300mg
Ramipril	Tab	2,5mg
Risperidona	Tab	1mg
Risperidona	Tab	3mg
Risperidona	Gtts	1mg
Ritonavir	Cap	100mg
Ritonavir/lopinavir	Cap	133,3/33,3mg
ritonavir/lopinavir	Sln po	80/20mg/ml
rituximab	Vial	500mg
rituximab	Vial	100mg
rivastigmina	Tab	1,5mg
rivastigmina	Tab	3mg
salbutamol sulfato	Sln nebulz, Fco	0.5%
salbutamol sulfato	Fco p nebulz	20 – 30 ml
salbutamol sulfato	Jbe	2mg/5ml
salbutamol base o sulfato (Libre de C.F.C.)	Inhal	100mcg/inh
sertraline	Tab	50mg
sirolimus	Tab	5mg
sirolimus	Ne	ne
Sulfadiazina	Comprimidos/ comp	5000mg
sulpiride	Tab	50mg
sulpiride	Tab	200mg
sultoprida	Tab	400mg
sultoprida	Amp	200mg/2ml
tacrolimus	Cap	5mg
tacrolimus	Cap	1mg
talidomida	Comp.	100mg
tamoxifeno, citrato	Tab / comp	eq20mg base

teicoplanina	Vial	400 mg
temozolamida	Comp./cap	20 mg
temozolamida	Comp./ cap	100 mg
tenofovir	Comp	ne
teofilina anhidra	Cap	250mg
teofilina anhidra	Cap	300mg
terazocina	Comp.	2 mg
tianeptina	Tab	12,5mg
tiapridal	Tab	100mg
tiapridal	Sln iny	100mg/2ml
tinzaparina sodica	Iny	ne
Tioguanina	Tab.	40 mg
Tiopental sód.	Vial	0.5 – 1 g
tirofiban	Vial	0.25 mg/ml
topiramato	Tab	100mg
topiramato	Tab	25mg
tracolimus	Comp	1 mg
tramadol	Cap	50mg
Tramadol	Amp / I.M. I.V. sc	100mg
Trastuzumab	Vial	440 mg
tropisetron	Amp	1mg/ml
tropisetron	Cap	5mg
Valaciclovir	Comprimidos / comp	500 mg
valganciclovir	Ne	ne
valpróico ácido	Susp	250mg/5ml
valpróico ácido sal magnésica	Cap	500mg
valpróico ácido sal sódica	Cap	500mg
vancomicina	Vial	1 gm
vancomicina	Vial	500 mg
Vasopresina acuosa 5 ud	I.m sc vial	0.5 ml
vecuronio bromuro	Vial	10/mg/
venlafaxina HCl	Tab	75mg
venlafaxina HCL (XR)	Tab	150 mg
verapamilo	Amp	2.5mg/ml
verapamilo	Tab	120mg
verapamilo	Tab	80mg
vinblastina	Vial	10mg
vincristina sulfato	Sln iny/ vial	1mg
Vinorelbine	Vial	50 mg
warfarina sódica	Tab	5mg
zidovudina	Vial	10mg/ml
zidovudina	Cap	100mg
zidovudina	Fco	10mg/ml
ziprasidona	Cap	40mg
ziprasidona	Cap	80mg
ziprasidona	Amp	2ng/ml
Zoledrónico, ácido	Vial	4mg
zolpidem	Tab	10mg

ANEXO III

MARCO REFERENCIAL PARA LA PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

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

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

MUESTRAS. Las muestras del producto de prueba utilizadas en los estudios deben obtenerse de lotes fabricados a escala industrial o lotes comercializados. Estas muestras deberán haber sido analizadas previamente (Prueba Previa) para demostrar su calidad, de acuerdo a los requerimientos oficiales o las especificaciones del fabricante y conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

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

VIGILANCIA DEL ESTUDIO. Los estudios en humanos deberán realizarse bajo la vigilancia de un profesional idóneo responsable, con la necesaria competencia clínica, que garantice la seguridad de los sujetos que participan en el estudio.

REQUISITO OBLIGATORIO. Los estudios para demostrar equivalencia terapéutica deberán ajustarse a las Guías Técnicas aprobadas o adoptadas por la Autoridad de Salud.

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

OTRAS GUÍAS ADOPTADAS. A continuación se presentan algunas de las principales guías técnicas adoptadas como referencia por la Autoridad de Salud:

1. Guías para la industria: Biodisponibilidad y Bioequivalencia para productos de administración oral. FDA- CDER. Octubre de 2002.
2. Guías para la industria: Formas de dosificación de liberación oral extendida: Desarrollo, evaluación y aplicación para correlación In Vitro-In Vivo. Septiembre de 1997. FDA-CDER.
3. Guías para la industria: Pruebas de disolución para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata.
4. Guías para la industria: Exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a Sistema de Clasificación Biofarmacéutica . Agosto 2000.

5. Guías para la industria: Guías consolidadas de las Buenas Prácticas Clínicas. Abril 1996. CDER. ICH.
6. Multisource/generic/pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability, from WHO Expert committee on Specifications for pharmaceutical Preparations. 34th report, 1996

ANEXO IV

MARCO REFERENCIAL PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS IN- VIVO E IN-VITRO DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

ESTUDIOS IN VIVO. El protocolo de un estudio in vivo ha realizarse en el país deberá ser previamente aprobado por las instancias responsables. Los aspectos técnicos científicos del protocolo presentado serán evaluados por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas y los aspectos éticos por el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios para la Salud.

PROTOCOLO PARA ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA: En términos generales debe contener los siguientes puntos:

1. Título del estudio
2. Índice
3. Introducción
4. Justificación del estudio
5. Objetivos
6. Antecedentes
7. Explicación de símbolos y abreviaturas
8. Población del estudio
9. Tamaño muestral
10. Selección de los sujetos (criterios de inclusión y exclusión)
11. Control de fuentes de variabilidad del estudio
12. Producto de referencia y producto de prueba (información de las formulaciones)
13. Administración de los tratamientos
14. Reacciones adversas
15. Tratamiento farmacocinético y parámetros a evaluar
16. Obtención y manipulación de las muestras
17. Tiempo de obtención de las muestras
18. Análisis químico de las muestras biológicas
19. Metodología analítica
20. Evaluación, estadísticas y ensayo de tomas de decisión
21. Consideraciones éticas
22. Centro donde se realiza o se realizó el estudio
23. Resultado
24. Conclusiones

PROTOCOLO PARA ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACODINÁMICOS Y COMPARATIVOS CONTROLADOS: En términos generales debe contener lo siguiente:

1. Título del estudio
2. Índice
3. Introducción
4. Antecedentes y fundamento
5. Objetivos del estudio
6. Diseño del estudio

7. Programa de evaluaciones y procedimiento
8. Población del estudio (criterios de inclusión y exclusión)
9. Producto o regímenes en investigación
10. Instrucciones de seguridad y lineamientos
11. Consideraciones estadísticas y planes analíticos
12. Aseguramiento de calidad de los datos
13. Aspectos éticos
14. Resultado
15. Conclusiones
16. Bibliografía

PROTOCOLO PARA ESTUDIOS IN-VITRO: En términos generales debe contener lo siguiente:

1. Título del estudio
2. Índice
3. Investigador principal
4. Número de proyecto y fecha
5. Objetivo del estudio
6. Diseño del estudio
7. Medicamento de prueba y de referencia (nombre comercial, concentración o potencia, forma de dosificación, Denominación Común Internacional (DCI), fabricante y país de fabricación, número de lote y fecha de expiración)
8. Condiciones del estudio (indicar el medio o medios, aparato, volumen del medio, agitación, temperaturas y tiempo de muestreo)
9. Tipo de muestras y cronograma de recolección
10. Retención de muestras
11. Metodología analítica (manipulación y almacenamiento de las muestras, preparación de las muestras y técnica analítica)
12. Instalaciones físicas del laboratorio
13. Análisis de datos
14. Procedimiento de validación analítica
15. Tratamiento y análisis estadístico de los datos
16. Persona responsable
17. Aspectos técnicos y científicos
18. Apéndice
19. Anexos

MINISTERIO DE EDUCACION
RESOLUCION EJECUTIVA Nº 2
(De 30 de agosto de 2004)

LA PRESIDENTA DE LA REPÚBLICA
En uso de sus facultades constitucionales y legales,

CONSIDERANDO:

Que mediante Decreto Ejecutivo Nº 271 de 12 de octubre de 1995, el Órgano Ejecutivo instituyó la Orden "JOSÉ DANIEL CRESPO", para ser concedida a educadores, instituciones o personalidades nacionales o internacionales que se distingan por sus aportes al desarrollo de la educación y de la cultura;

Que la Congregación de los Hermanos de las Escuelas Cristianas inició su enorme, ardua y espléndida labor en los inicios de nuestra era republicana, logrando así en muy corto tiempo, promover la educación de nuestra niñez en los lugares de más apartados de nuestra ciudad capital.

Que la institución Lasallista ha sido sinónimo de excelencia educativa, prueba de esto lo constituye el gran número de profesionales destacados que han emergido de sus aulas, logrando ocupar distintos puestos de importancia tanto en el plano profesional como político de nuestra nación.

Que la excelencia de su educación se ha fundamentado en los principios y preceptos religiosos y espirituales propugnados por la Orden Lasaliana, cuyo máximo representante fue San Juan Bautista de La Salle, quien se destacó por su consagrado amor y dedicación a favor de los más necesitados, sobresaliendo igualmente por su vocación desinteresada de servir a la educación y que a pesar de sus nobles objetivos se encontró desde un principio con una férrea y dura oposición por parte de las autoridades de la época, que no entendían su proyecto educativo a favor de las clases marginados, a tal punto que fue condenado injustamente, pero que a pesar de todas estas vicisitudes, buscó que se cumpliera la voluntad de Dios, al lograr posterior a su muerte, llevar su proyecto educativo a todas las regiones de Francia y más allá de sus fronteras.