

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POST GRADO
FACULTAD DE FARMACIA

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
FARMACÉUTICAS

“Propuesta para la Implementación de los Criterios de
Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica en la Caja de
Seguro Social de Panamá”

COMISIÓN DE MEDICAMENTOS - CSS

POR:
LIC. ERICK A. MONTERO C.
C.I.P. 4-719-1794

PROFESOR RESPONSABLE:
Msc. VILMA A. TURNER

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2005



**UNIVERSIDAD DE PANAMA
VICE RECTORIA DE INVESTIGACION Y POSTGRADO
FACULTAD DE FARMACIA**

Dirección de Investigación y Postgrado

PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

EXAMEN GENERAL DE CONOCIMIENTOS

La Comisión de Evaluación debidamente designada por la Comisión Académica del programa de Maestría en Ciencias Farmacéuticas, para aplicar el Examen General de Conocimientos contemplado en el Reglamento General de Estudios de Postgrado y regido por Reglamento de Examen General de Conocimientos de este Programa de Maestría y conformada por los siguientes profesionales:

<u>Vilma Turner M.S</u> Nombre del Presidente	<u>Fac Farmacia</u> Institución o empresa	<u>Profesor</u> Cargo
<u>Dr. Druvy Henao</u> Nombre del Miembro	<u>Fac Farmacia</u> Institución o empresa	<u>Profesor</u> Cargo
<u>Dra. Nereida Moscoso</u> Nombre del Miembro	<u>Fac Farmacia</u> Institución o empresa	<u>Profesora</u> Cargo

Hace del conocimiento de la Vice Rectoría de Investigación y Postgrado que:

Erick Montero, con cedula 4-719-1794 candidato (a) al grado de **MAGÍSTER EN CIENCIAS FARMACEUTICAS**, ha sido examinado por nosotros mediante una Prueba Escrita en la cual obtuvo un puntaje total de 96.11% y una Prueba oral la cual obtuvo un puntaje total de 91.16% y que conforme a los términos señalados en el Reglamento de Examen General de Conocimientos vigente la Comisión Evaluadora consigna su

APROBACIÓN
(Tachar el término incorrecto)

~~DESAPROBACIÓN~~

En consecuencia, recomienda que:

SE LE OTORGUE
(Tachar la frase incorrecta)

~~NO SE LE OTORGUE~~

el grado de **MAGÍSTER EN CIENCIAS FARMACEUTICAS** con BASE
en BIOFARMACIA Y FARMACOCINETICA

Dando fe de lo actuado,

<u>[Signature]</u> Miembro	<u>[Signature]</u> Presidente	<u>[Signature]</u> Miembro
<u>[Signature]</u> Representante de la Vice Rectoría de Investigación y Postgrado Profesora Yolanda López		



Dado en la Ciudad Universitaria Octavio Méndez Pereira, a los VEINTE días del mes de AGOSTO de dos mil seis

(Este informe se deberá llenar en original por cuadruplicado: dos copias para la VIP, una para el (la) candidato (a) y otra para el Programa de Maestría. El instrumento de evaluación en original de la parte Escrita y de la parte oral del Examen General de conocimientos utilizado por cada evaluador deberá adjuntarse a la copia del VIP y de la Dirección de Investigación y Postgrado de la Facultad).

**TRABAJO PRESENTADO COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR
AL GRADO DE MAGÍSTER EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS CON
ESPECIALIZACIÓN EN BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA**

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2005

DEDICATORIA

A mi esposa Tina y a mi bebe Erick Daniel, quienes han sido una bendición de Dios, han llenado mi vida de felicidad y amor. fuentes de motivación en mi vida. Los Amo.

Dedico este trabajo a mi Familia: mis padres Eugenio y Denis, quienes han estado junto a mi en todos los momentos importantes, especialmente mi madre que fue desde un inicio la fuente de fuerza y energía que necesité para sobreponerme ante todos los obstáculos que surgieron; mi hermana Ericka, mi abuela Mercedes y mis tíos quienes siempre me han apoyado.

A la Profesora Vilma Turner, excelente profesional y persona, con su labor y aportes enaltece nuestra profesión y nos hace sentirnos orgullosos de ser farmacéuticos.

A mis profesores y compañeros de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, la culminación de nuestros trabajos representa nuestros esfuerzos y luchas contra las adversidades y obstáculos que en verdad, han agregado un valor adicional a esta maestría.

A la profesión farmacéutica y a todos los colegas farmacéuticos, en ocasiones nuestros sueños pueden parecer distantes pero pueden hacerse realidad, luchemos juntos y lograremos elevar aún más nuestra profesión.

AGRADECIMIENTO

Deseo Agradecer a:

A Dios por haberme dado la fortaleza y perseverancia para culminar este estudio.

A la Profesora Vilma Turner, que con sus consejos, guía y estímulo, me ayudó a realizar este trabajo de graduación, y a alcanzar una meta más en mi vida

A mi esposa Tina y mi BB, por darme fortaleza y comprensión cuando más lo necesité.

A mis Padres: Eugenio Montero y Denis Castillo, mi hermana Ericka Montero, mi abuela Mercedes Castillo, gracias por apoyarme en los momentos difíciles y críticos que tuve que superar, durante este estudio de maestría, sin su fuerza y ejemplo no lo hubiese podido lograr.

A mis tios Jorge y Carmen, gracias nunca podré describir con palabras lo importante que fue para mí abrir mis ojos y encontrarlos junto a mí, GRACIAS!!!

Agradezco a la Dra. Olga Barrera, presidenta de la Comisión de Medicamentos, quien ha sido una persona admirable, que inspiró en mí deseos de superación y me hizo comprender que hoy día aún existen personas con tanto valor y distinción como el que posee esta apreciada dama.

Agradezco enormemente al equipo de trabajo de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social, Lic. Reina Summer, Lic. Rampola, Dra. Leandro, Lic. Masis, Lic. Carmelo, Lic. Velarde; quienes me brindaron su apoyo en todo momento.

A los integrantes del pleno de la Comisión de Medicamentos con quienes compartí experiencias muy valiosas para la culminación de este trabajo ¡ Gracias a todos!

Agradezco al Dr. Jeremias Bernal y familia por la orientación no solo en los aspectos concernientes a este trabajo sino también por sus consejos en muchos aspectos de mi vida.

A los Profesores de la Maestría de Ciencias Farmacéuticas, que con sus enseñanzas a lo largo del camino contribuyeron a la realización de este trabajo. Especialmente a la Profesora Nereyda Moscoso y al Dr. Drury Atencio que brindaron su apoyo y orientación en la realización de este proyecto.

A mis compañeros y amigos especialmente a la Licenciada Bélgica Riera que me han acompañado en todo momento ayudándome a seguir adelante.

A todos aquellos que de una forma u otra han ayudado a la realización de éste trabajo.

RESUMEN

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

FACULTAD DE FARMACIA MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS CON ÉNFASIS EN BIOFARMACIA Y FARMACOCINÉTICA

Estudiante: Lic. Erick A. Montero C.

Número de Páginas: 129

Nombre del Asesor: Msc. Vilma A. Turner

Departamento: Ciencia y Tecnología Farmacéuticas

Título: "Propuesta para la Implementación de los Criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá" Realizado en la Comisión de Medicamentos – CSS.

Palabras Claves:

- *Medicamento Intercambiable*
- *Equivalencia Terapéutica*
- *Bioequivalencia*
- *Biodisponibilidad*
- *Sistema de Clasificación Biofarmacéutico*

La Ley 1 en nuestro país establece en el Título II, Capítulo IV como requisito equivalencia terapéutica, con la finalidad de intercambiar un producto genérico con un producto de eficacia comprobada. Adicionalmente señala que cuando se adquieran medicamentos genéricos en instituciones públicas de salud, éstos deben cumplir con los criterios de intercambiabilidad.

La Caja de Seguro Social de Panamá, como una de las principales instituciones públicas encargadas de brindar servicios de salud a la población panameña, se debe acoger a las disposiciones señaladas en la legislación nacional aplicando los criterios de equivalencia y eficacia terapéutica a los productos medicamentosos que adquiera. La Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social es el organismo técnico responsable de regular la Selección y Utilización de Medicamentos que adquiera la institución.

Este proyecto elabora y desarrolla una propuesta para la implementación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá. Para el mismo se utilizaron y aplicaron los conocimientos adquiridos en el Programa de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas con énfasis en Biofarmacia y Farmacocinética.

Se confeccionó una programación sistemática de conformidad con el cronograma previamente establecido. La recolección de datos se inició en noviembre del 2004, en donde se asistió la Comisión de Medicamentos con una dedicación diaria aproximada de 8 a 10 horas hasta Febrero de 2005. Se realizó un estudio retrospectivo y prospectivo ya que se identificó, clasificó y revisó la información y datos que contienen una muestra de expedientes de productos medicamentosos, correspondientes al grupo I de la CSS (sólidos de administración oral), haciendo énfasis en las características farmacéuticas y biofarmacéuticas.

En base a los resultados obtenidos, se determinó que la Implementación de los criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica, precisa que la Caja de Seguro Social de Panamá realice modificaciones en su estructura de selección y utilización de medicamentos. El capítulo VI desarrolla las propuestas y recomendaciones realizadas al culminar este trabajo.

Esperamos que este trabajo sea beneficioso para la Institución y que ayude a la implementación de los criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de medicamentos en la Caja de Seguro Social de Panamá.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL CALIFICADOR.....	ii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	vi
RESUMEN.....	vii
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	x
ÍNDICE DE CUADROS.....	xv
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	xvii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xix
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	xxi
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
1. Problemática.....	3
2. Justificación.....	3
3. Objetivos.....	4
3.1. Objetivos Generales.....	4
3.2. Objetivos Específicos.....	4
4. Metodología.....	5
4.1. Criterios de Selección de Muestras.....	6
4.2. Elaboración de la Propuesta.....	9
CAPÍTULO II.....	10
MARCO TEÓRICO.....	11
1. Definición de Biodisponibilidad.....	12
1.1. Factores que afectan la Biodisponibilidad.....	13
1.1.1. Factores relacionados al principio activo.....	13
❖ Tamaño de Partícula.....	14
❖ Polimorfismo (diferentes formas cristalinas).....	14
❖ Solubilidad y velocidad de disolución.....	15
❖ Coeficiente de reparto.....	15
❖ pKa.....	16
1.1.2. Factores relacionados con la forma de dosificación.....	16

❖ Factores de formulación.....	16
❖ Factores tecnológicos.....	17
1.1.3. Factores relacionados con el individuo.....	17
❖ Factores fisiológicos.....	17
○ Vaciado gástrico.....	17
○ Motilidad intestinal.....	18
○ Otros factores.....	18
❖ Factores patológicos.....	18
2. Determinación de Biodisponibilidad.....	19
3. Estudios de Bioequivalencia.....	20
4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	26
5. Disolución rápida.....	28
6. Alta solubilidad.....	28
7. Alta permeabilidad.....	28
8. Estudios de Equivalencia Terapéutica in vitro.....	28
9. Beneficios de la evaluación de Equivalencia Terapéutica.....	31
CAPÍTULO III.....	33
GENERALIDADES DE LA COMISIÓN DE MEDICAMENTOS	
DE LA CAJA DE SEGURO SOCIAL.....	34
1. Reseña Histórica de la Comisión de Medicamentos.....	34
2. Ubicación.....	38
3. Funciones de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social.....	38
4. Estructura de la Comisión de Medicamentos.....	39
4.1. Pleno de la Comisión de Medicamentos.....	39
4.2. Grupos de Apoyo de la Comisión de Medicamentos.....	40
4.2.1. Gestión de Calidad.....	41
4.2.2. Centro Institucional de Farmacovigilancia.....	42
4.2.3. Científico Técnico.....	43
5. Relación de la Comisión de Medicamentos con otras Entidades.....	44
CAPÍTULO IV.....	45
RESULTADOS.....	46
1. Selección de muestras.....	53
2. Revisión y evaluación de expedientes.....	58

3. Revisión y evaluación de la descripción de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.....	61
4. Aplicación de la propuesta planteada en este proyecto.....	63
CAPÍTULO V.....	65
CONCLUSIONES.....	66
CAPÍTULO VI.....	67
PROPUESTA.....	68
N°1	
Descripción los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.....	68
a. Principio Activo	70
b. Forma de Farmacéutica de Dosificación.....	70
c. Concentración o Cantidad.....	70
d. Vía de Administración.....	70
N°2	
Seleccionar una Entidad Terapéutica por renglón.....	72
a. Crear Renglones por separado para cada entidad terapéutica.....	72
b. Seleccionar la entidad terapéutica (en este caso Alternativas Terapéuticas) que presente mayores ventajas terapéuticas y económicas.....	73
N°3	
Información técnica de los productos.....	75
a. Fórmula Cualicuantitativa.....	75
b. Descripción de la Forma de Dosificación.....	75
N°4	
Estrategias y otros aspectos relevantes.....	76
a. Actualizar la base de datos del Centro Institucional de Farmacovigilancia introduciendo criterios biofarmacéuticos en sus labores diarias.....	76
Características Biofarmacéuticas.....	77
Biodisponibilidad del Fármaco.....	78
Factores Técnicos de la Formulación.....	78
Características Farmacéuticas.....	78
Características Farmacocinéticas.....	79
b. Diseñar y aplicar estrategias y políticas que mejoren la tasa de notificación por parte del personal de salud.....	79

c. Docencia en General	81
CAPÍTULO VII	82
REFERENCIAS CITADAS	83
ANEXOS	XXIII

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N°1	
Clasificación biofarmacéutica de fármacos contenidos en formas de dosificación de liberación rápida para predecir correlaciones in vitro / in vivo.....	27
CUADRO N°2	
Codificación de Medicamentos.....	48
CUADRO N°3	
Clave Equivalente en el Código Institucional de los Niveles Anatómicos de la Clasificación ATC.....	49
CUADRO N°4	
Clasificación de Medicamentos de la C.S.S. según su Forma Farmacéutica de Dosificación.....	50
CUADRO N°5	
Muestra Seleccionada.....	53
CUADRO N°6	
Información de Grupos Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos.....	54
CUADRO N°7	
Cantidad y Porcentaje de Fármacos en cada uno de los Grupos Seleccionados.....	58
CUADRO N°8	
Datos Recopilados en la Revisión de Expedientes, Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social.....	60
CUADRO N°9	
Análisis de la Descripción de los Renglones Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos.....	62

ÍNDICE DE GRÁFICAS

ÍNDICE DE GRAFICAS

GRÁFICA N°1	
Distribución Porcentual de los Renglones de la Lista Oficial de Medicamento, Según su Clasificación de Presentación Farmacéutica	51
GRÁFICA N°2	
Cantidad de Renglones con Código 01 para cada uno de los Grupos ATC de la Lista Oficial de Medicamentos	55
GRÁFICA N°3	
Porcentaje de Renglones Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos.....	55
GRÁFICA N°4	
Porcentaje de Renglones de cada Grupo ATC de la Lista Oficial de Medicamentos ...	56
GRÁFICA N°5	
Cantidad de Fármacos de cada uno de los Grupos ATC de la Lista Oficial de Medicamentos	57
GRÁFICA N°6	
Porcentaje de Fármacos Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos.....	57
GRÁFICA N°7	
Distribución Porcentual de Expedientes en cada uno de los Grupos Anatómicos (ATC) Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos.....	59
GRÁFICA N°8	
Distribución de la Información Encontrada en los Expedientes de los Grupos C, J, L, N de la Comisión de Medicamentos de la CSS de Panamá.....	60
GRÁFICA N°9	
Incremento Porcentual de los Renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, Aplicando la Segunda Propuesta.....	73

ÍNDICE DE ANEXOS

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N°1	
Formato De Análisis De Expedientes.....	xxiv
ANEXO N°2	
Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos CSS-Panamá.....	xxv
ANEXO N°3	
Presentación de resultados y propuestas del proyecto a la Comisión de Medicamentos.....	xxxii
ANEXO N°4	
Presentación sobre aspectos técnicos relacionados al fármaco fenofibrato; colaboración a la Comisión de Medicamentos.....	xlii

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

A continuación se describen algunas de las abreviaturas utilizadas frecuentemente en este documento.

1. **EMEA (European Agency for the Evaluations of Medicinal Products):** Agencia europea de medicamentos, la principal misión de la agencia es la protección de la salud humana y animal. La EMEA funciona como una red y aglutina los recursos científicos de los Estados miembros de la Unión Europea
2. **FDA (Food and Drug Administration):** Administración de Fármacos y Alimentos, Agencia reguladora de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos de América.
3. **OPS:** Organización Panamericana de Salud.
4. **OMS:** Organización Mundial de Salud.
5. **CSS:** Caja de Seguro Social de Panamá.
6. **CM:** Comisión de Medicamentos
7. **LOM:** Lista Oficial de Medicamentos de la Caja de Seguro Social de Panamá.
8. **ATC:** Sistema de clasificación de medicamentos anatómico terapéutico.
9. **FQ:** Forma Química.
10. **CPA:** Concentración del Principio activo.
11. **FFD:** Forma Farmacéutica de Dosificación.
12. **LC:** Liberación convencional.
13. **LM:** Liberación modificada.
14. **EBD:** Estudio de biodisponibilidad.
15. **BD:** Biodisponibilidad.
16. **BE:** Bioequivalencia.
17. **EBE:** Estudio de bioequivalencia.
18. **EPD:** Estudio farmacodinámico.
19. **EPK:** Estudio farmacocinético.
20. **ECL:** Estudio Clínico.
21. **PD:** Perfil de disolución
22. **SCB:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
23. **LI:** Liberación Inmediata.
24. **CDER:** Centro de Evaluación y Desarrollo de Fármacos, división de la administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos (FDA).

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

“Propuesta para la Implementación de los Criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá”

I. INTRODUCCIÓN

A nivel internacional, diversos organismos y autoridades regulatorias tales como FDA, EMEA, OPS, OMS, etc. han reconocido la necesidad de aplicación de criterios y requisitos que evidencien equivalencia y eficacia terapéutica, con el propósito de armonizar los criterios de bioequivalencia y acelerar el acceso de fármacos seguros, eficaces y de alta calidad; reduciendo el costo de adquisición de los mismos.

Se han elaborado manuales y guías que consideran aspectos importantes, en cuanto demostración de bioequivalencia, que merecen atención en el desarrollo de normativas de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad.

En nuestro país la Ley 1 establece como requisito la equivalencia terapéutica, con la finalidad de intercambiar un producto genérico con un producto de eficacia comprobada; creando las condiciones necesarias para fomentar la competencia entre los productos medicamentosos que participen en los actos de compra de las instituciones públicas y privadas, manteniendo la calidad a menores precios.

Nuestro país y en especial la Caja de Seguro Social de Panamá, como uno de los principales usuarios de medicamentos del país, debe prepararse para la implementación de estos criterios en su sistema de selección y utilización de medicamentos. Dicha institución posee un sistema de selección y compras complejo, que responde a intereses económicos y técnicos de salud pública, los cuales deben adecuarse a las nuevas exigencias y normativas de intercambiabilidad establecidas en la Ley 1 y sus reglamentos.

La Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social es el organismo técnico responsable de regular la selección y utilización de medicamentos que adquiere la

institución; para cumplir con lo dispuesto en la Ley No. 1 del 10 de enero de 2001, la Junta Directiva de la Caja de Seguro Social, dicta un nuevo reglamento para la selección de medicamentos, el cual incorpora los criterios de equivalencia, eficacia e intercambiabilidad de medicamentos.

1. Problemática:

En la actualidad existe un proceso de transición donde la Autoridad de Salud se encuentra reglamentando aspectos de eficacia y equivalencia terapéutica de medicamentos. El decreto No. 331 de 30 de agosto de 2004^a reglamenta las evidencias de equivalencia terapéutica y los procedimientos para determinar la intercambiabilidad de medicamentos lo cual creó cuestionamientos y confusiones por el impacto que causará en el sistema de adquisición de medicamentos.

La problemática para la Caja de Seguro Social radica en adecuar su sistema de selección y adquisición de medicamentos para cumplir con las disposiciones de la Ley y sus reglamentaciones. Esta adecuación implica una revisión y actualización de los renglones de la lista oficial de medicamentos, introducir la caracterización biofarmacéutica como parte de la información contenida en el expediente de los medicamentos o productos, incorporar criterios biofarmacéuticos y farmacocinéticos en los procesos de selección y utilización de medicamentos, entre otros.

2. Justificación:

Una adecuada implementación de los criterios de intercambiabilidad y eficacia terapéutica, permitirá a la Comisión de Medicamentos evaluar las evidencias de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos, además facilitará la adecuación de los renglones de la lista oficial de medicamentos para ser ajustados a estos criterios.

^a Recientemente fue derogado por el Decreto Ejecutivo N° 421 de 24 de Noviembre de 2004, Gaceta Oficial N° 25,186 de 30 de Noviembre de 2004; Reemplazado por el Decreto Ejecutivo N° 6 de 21 de Febrero de 2005, Gaceta Oficial N° 25,243 de 23 de febrero de 2005.

La aplicación de lo expuesto anteriormente ayudará a mejorar el sistema de selección de medicamentos incorporando, de una manera técnica y científica, los requerimientos de equivalencia, eficacia y seguridad terapéutica de los medicamentos utilizados en la CSS.

3. Objetivos:

3.1. Generales:

- Elaborar una propuesta de implementación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá.
- Aplicar los conocimientos adquiridos en el Programa de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas con énfasis en Biofarmacia y Farmacocinética.

3.2. Específicos:

1. Investigar y definir las funciones y procedimientos de la Comisión de Medicamento de la Caja de Seguro Social de Panamá.
2. Analizar los factores o limitaciones que inciden en la evaluación e interpretación de los conceptos de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica en la CSS.
3. Revisar la lista oficial de medicamentos.
4. Revisar los expedientes de los productos que mantiene la Comisión de Medicamentos que pertenecen a los renglones seleccionados de la lista oficial de medicamentos.
5. Evaluar la situación en la que se encuentra la institución, a fin de conocer si la misma cuenta con la información que facilite el análisis y la incorporación de los criterios de intercambiabilidad.
6. Proponer el uso de criterios farmacocinéticos y biofarmacéuticos para la evaluación, aprobación y selección de medicamentos.
7. Establecer criterios técnicos (biofarmacéuticos), que aseguren el mejor rendimiento de la inversión de los recursos de la institución y que a su vez

permita brindar a la población usuaria de los servicios de medicamentos un mayor beneficio de los mismos.

8. Colaborar con las funciones de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social.

Los beneficios de esta propuesta se reflejarán en una disminución en la incidencia de fallas terapéuticas de medicamentos y un mejor rendimiento de los recursos de la institución. Por otra parte, contribuye a incorporar criterios farmacocinéticos y biofarmacéuticos que ayuden a solucionar problemas relacionados con la utilización de medicamentos.

4. Metodología:

El proyecto involucra la Comisión de Medicamentos de la CSS, en donde se analizaron diferentes factores que inciden en la aplicación, evaluación e interpretación de los conceptos de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica.

El estudio es de tipo retrospectivo debido a que se procedió a identificar, clasificar y revisar la información o datos de una muestra de los expedientes de productos, correspondientes al grupo 1 de la CSS (sólidos de administración oral), haciendo énfasis en la búsqueda de información farmacéutica, biofarmacéutica y terapéutica. En esta revisión se identificará, cuando sea necesario, la información requerida para completar la caracterización farmacéutica, biofarmacéutica y terapéutica del medicamento.

El proyecto busca investigar las funciones de la Comisión de Medicamentos de la CSS, en donde se analizarán diferentes factores que inciden en la evaluación e interpretación de los conceptos de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica, para lo cual se utilizaron fuentes de información como: fuentes bibliográficas, investigación de campo, entrevistas con el personal que labora en la Comisión de Medicamentos, información documental institucional tales como, expedientes de productos,

reglamentos, Lista Oficial de Medicamentos de la Caja de Seguro Social y procedimientos de operación.

Se realizó un estudio retrospectivo para identificar, clasificar y revisar la información de los expedientes de productos que mantiene en archivos la Comisión de Medicamentos. Para realizar la recopilación y búsqueda de la información, se utilizaron, procedimientos de trabajo y los archivos que posee la Comisión de Medicamentos.

Elaboré una programación sistemática de conformidad con el cronograma previamente establecido. La recolección de datos se inició en noviembre del 2004, en donde se asistió a la Comisión de Medicamentos con una dedicación diaria aproximada de 8 a 10 horas hasta Febrero de 2005.

4.1. Criterios de Selección de Muestras:

Para desarrollar y aplicar la propuesta de implementación de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos, fue necesario seleccionar una muestra de expedientes de los renglones descritos en la lista oficial de medicamentos utilizando los siguientes criterios:

1. En primera instancia se seleccionó el grupo 01 de presentación farmacéutica (formas farmacéuticas de dosificación sólida orales: tabletas o cápsulas), ya que este grupo contempla las formas farmacéuticas que son afectadas por diversos factores que aumentan la probabilidad de aparición de problemas de biodisponibilidad.
2. Seguidamente se seleccionó los grupos anatómicos (según la clasificación ATC) que cumplieran con los siguientes criterios:
 - Grupos que incluyen medicamentos utilizados en enfermedades graves o críticas.

- Grupos que incluyen medicamentos utilizados en padecimientos comunes de la población que utiliza los servicios de la institución.
- Grupos que incluyen fármacos que han sido reportados con fallas terapéuticas, al Centro Institucional de Farmacovigilancia.
- Grupos que incluyen medicamentos de margen estrecho.
- Grupos que incluyen medicamentos con problemas conocidos de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Luego se revisó la información contenida en los expedientes de la muestra seleccionada con el objetivo de recopilar e identificar la existencia o no de información que permita la evaluación de Equivalencia Terapéutica para los diferentes productos utilizados en la institución.

Se confeccionó un formato de trabajo con la finalidad de sistematizar y organizar la información de interés (estudios realizados al producto, caracterización farmacéutica y biofarmacéutica) contenida en el expediente (Ver anexo N° 1). Este formato se utilizó para la recopilación y análisis de expedientes que se revisaron en la Comisión de Medicamentos. Esta herramienta resultó muy útil ya que gracias a ella se pudo introducir y tabular los datos recopilados en el programa informático, lo que facilitó el análisis de la información.

Descripción de la Información recopilada en cada columna del formato de trabajo:

- **Producto, Laboratorio Fabricante:** En esta columna se recopiló la información de los expedientes relacionada con el producto, laboratorio fabricante y país de procedencia.
- **FQ - Forma Química:** Se utilizó para indicar si el expediente del medicamento incluye claramente la descripción de la Forma Química del producto.
- **CPA - Concentración del Principio Activo:** Se utilizó para indicar si el expediente del medicamento señala la concentración del principio activo.

- FFD - Forma Farmacéutica de Dosificación: Es esta columna se utilizó para recopilar la información de los expedientes relacionada con la Forma Farmacéutica de Dosificación, específicamente si se trata de un producto de liberación convencional o de liberación modificada.
- EBD - Estudios de Biodisponibilidad: Se anotó en esta columna aquellos expedientes que contenían estudios de Biodisponibilidad completos o parciales.
- EBE - Estudios de Bioequivalencia: En esta columna se utilizó para identificar los expedientes que poseen información completa o parcial de Estudios de Bioequivalencia.
- EPD Estudios Farmacodinámicos: Se utilizó para aquellos expedientes de medicamentos que contenían información completa o parcial de estudios farmacodinámicos del producto.
- EPK Estudios Farmacocinéticos: Se utilizó para los expedientes de medicamentos que contienen información completa o parcial de estudios farmacodinámicos del producto.
- ECL Estudios Clínicos: Esta columna se utilizó para aquellos expedientes que contenían información completa o parcial de estudios clínicos del producto en pacientes.
- PD Perfiles de Disolución: En esta columna se recopiló la información de los expedientes relacionadas con la aplicación de perfiles de disolución.
- Observaciones: se anotaban datos curiosos e interesantes encontrados en los expedientes u otro tipo de información relevante que no este descrita en el formato. Las observaciones que con mayor frecuencia se anotaron fueron las siguientes:

1. Monografías completas del producto
2. Fórmula cuali-cuantitativa del producto
3. Estudios de efectividad
4. Certificaciones emitidas por el MINSA
5. Sospecha de fallas terapéuticas o farmacéuticas
6. Reportes de fallas terapéuticas

7. Reportes de fallas farmacéuticas
8. Suspensiones de productos
9. Órdenes de retiro del producto de la institución
10. Publicaciones
11. Revistas científicas
12. Propaganda del producto que fue presentada como evidencia de eficacia
13. Estudios comparativos
14. Estudios de estabilidad
15. Cuando se definía una forma química específica para un producto y que es diferente para otros productos
16. Número de estudios clínicos presentados
17. Presencia de cajas y muestras del producto en los expedientes
18. Estudios realizados utilizando pacientes de hospitales nacionales.
19. Presencia de estudios de disolución comparativos
20. Estudios que no correspondían al expediente revisado.

4.2. Elaboración de la propuesta:

Se revisó la descripción de los renglones con codificación 01, de la Lista Oficial de Medicamentos, con la finalidad de determinar si los mismos permiten la aplicación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica, se desarrollan y realizan recomendaciones para la adecuación de la descripción de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.

Para el desarrollo de estas recomendaciones se realizó una exhaustiva investigación de literatura y recursos científicos relacionados a esta materia, incorporando consideraciones de diversas fuentes como FDA y OMS, luego de obtener esta información se realizan, aplican y desarrollan de acuerdo a la propuesta planteada en este trabajo.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

II. MARCO TEÓRICO

Los primeros informes que señalan diferencias en cuanto a la eficacia y efectividad terapéutica, fueron notificados en la década de los sesenta, a raíz de observaciones realizadas al administrar el mismo fármaco en igual dosis, pero en diferentes formulaciones o formas farmacéuticas de uno o varios fabricantes, originándose problemas de efectividad y seguridad.

Esto llamó la atención de la comunidad científica farmacéutica, la cual mediante exhaustivas investigaciones logró plantear que “La efectividad clínica de un fármaco puede ser modificada de forma importante por la velocidad y grado de absorción de la especie activa dentro de la circulación sistémica”¹, se señalan conceptos tan importantes como el de disponibilidad fisiológica de fármacos (biodisponibilidad) y los factores que la afectan.

Una vez que se realizaron estudios de biodisponibilidad comparativa (estudios de bioequivalencia), se obtuvo evidencias adicionales que permitieron un mejor análisis de los posibles factores que afectan la biodisponibilidad incidiendo sobre la efectividad y seguridad de fármacos².

En 1977 la agencia reguladora de Estados Unidos de Norteamérica, FDA (Food and Drug Administration), establece la determinación de bioequivalencia, basada en la cantidad total de fármaco absorbido utilizando parámetros farmacocinéticos como el AUC, y la velocidad de absorción medida como la C_{max} .³ Hasta entonces los productos genéricos habían sido comercializados sin este tipo de estudio (en principio se les exigía datos de seguridad y eficacia en estudios clínicos), surgieron muchos problemas con productos similares de digoxina, fenitoína, antidepresivos tricíclicos y antidiabéticos orales⁴, a pesar de que cumplían con las especificaciones y requisitos oficiales de la farmacopea, lo cual indicaba que debía existir una laguna científica importante en los requisitos exigidos y que esta fuese la explicación de los problemas presentados. A partir de 1984 la FDA dejó de exigir datos de eficacia y seguridad en

ensayos clínicos para la aprobación de productos genéricos e inicia a exigir otro tipo de evidencias (estudios de biodisponibilidad, estudios de bioequivalencia, estudios comparativos, perfiles de disolución, etc.), lo que propició la comercialización de gran número de medicamentos genéricos⁵.

Es necesario conocer y analizar la biodisponibilidad de un principio activo presentado en una forma farmacéutica de dosificación; el procedimiento de liberación del fármaco debe ser lo más constante posible, siendo esto importante para obtener una respuesta terapéutica reproducible.

Actualmente, la Biofarmacia y la Farmacocinética son disciplinas que contribuyen al análisis y consecución de medicamentos seguros y eficaces. En este sentido, ambas ciencias proporcionan información sumamente valiosa, que permite, por ejemplo, predecir los niveles que el fármaco va a alcanzar en el organismo a partir de una determinada forma de dosificación y establecer regímenes de dosificación apropiados y acordes a las características de cada paciente. Por otro lado, la Farmacocinética es indispensable en la evaluación de la biodisponibilidad y por ello, desempeña un papel fundamental en los estudios biofarmacéuticos.

1. Definición de Biodisponibilidad:

La biodisponibilidad es un parámetro biofarmacéutico que permite cuantificar la disponibilidad fisiológica de un principio activo es decir, su acceso en forma inalterada a la circulación sistémica y la velocidad con la que se produce este proceso. Puede determinarse biodisponibilidad, realizando estudios del tránsito del fármaco a través del organismo, mediante los niveles plasmáticos en la circulación sistémica o la cuantificación del fármaco y/o metabolitos en otros fluidos biológicos, como puede ser la orina⁶.

FDA define Biodisponibilidad como:

Velocidad y cantidad a la cual un fármaco o componente activo, absorbido a partir de la forma de dosificación que lo contiene, se hace disponible en el sitio de absorción⁷.

OMS define Biodisponibilidad como:

Medida de la cantidad de fármaco o principio activo contenido en una forma farmacéutica de dosificación que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la cual ocurre este proceso⁸.

Para que un fármaco ejerza una acción terapéutica óptima, la forma farmacéutica de dosificación que lo contiene debe liberar el principio activo de forma tal que alcance una concentración eficaz en el lugar de acción durante un periodo de tiempo determinado.

1.1. Factores que Afectan la Biodisponibilidad:

El acceso de un fármaco a la circulación sistémica depende de muchos factores, tales como:

- ✓ ***Factores relacionados con el principio activo***
- ✓ ***Factores relacionados con la forma de dosificación.***
- ✓ ***Factores relacionados con el individuo***

Estos factores pueden influir en la evaluación del parámetro de biodisponibilidad, entre los cuales tenemos:

1.1.1. Factores relacionados con el principio activo:

Estos factores se determinan generalmente en los estudios de preformulación y se relacionan con todas aquellas propiedades fisicoquímicas que pueden incidir en el proceso de absorción del fármaco y en la velocidad de disolución.

Algunos de estos factores son:

❖ *Tamaño de partícula:*

Fármacos administrados en formas orales de dosificación, antes de ser absorbidos deben disolverse en los fluidos gastrointestinales.

Es un hecho demostrado que la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie específica. Al disminuir el tamaño de las partículas del fármaco se obtiene una mayor área superficial del sólido en contacto con el medio de disolución, lo cual resulta en una mayor velocidad de disolución.

Por ejemplo, el ácido acetil salicílico, el cloranfenicol, la griscofulvina, el fenobarbital y otros fármacos pueden incrementar su biodisponibilidad al disminuir su tamaño de partículas.

❖ *Polimorfismo (diferentes formas cristalinas):*

Los compuestos químicos orgánicos pueden tomar una forma amorfa o una forma cristalina en particular, las cuales generalmente tienen diferentes posiciones en el espacio de las moléculas en redes cristalinas.

Los polimorfos pueden presentar variaciones en sus diferentes características como: puntos de fusión, densidades, solubilidades, forma de cristales, propiedades dieléctricas y espectros de difracción de rayos X, etc.

Generalmente, las formas amorfas presentan una disolución más rápida que las formas cristalinas, lo cual les permite absorberse mejor. Esto es debido, a que un sólido amorfo carece de uniones fuertes entre sus moléculas; por otra parte, el estado amorfo es predesciblemente inestable, ya que tiende a un estado termodinámicamente más estable, tomando una forma cristalina específica; en algunos casos es necesario utilizar las formas cristalinas para la formulación de una sustancia debido a las dificultades de estabilidad que representa realizar formulaciones con sustancias amorfas. Dentro de estas

formas polimórficas, algunas formas metaestables poseen una mayor solubilidad.

Un ejemplo de la influencia de formas polimórficas en la velocidad de disolución es el Palmitato de Cloranfenicol, que posee dos formas polimórficas A y B, siendo la B más soluble y menos estable que el A. Desde el punto de vista químico son idénticas diferenciándose sólo en su forma cristalina.

❖ ***Solubilidad y velocidad de disolución:***

La solubilidad del fármaco es quizás el factor más importante ya que determina la velocidad de disolución. La velocidad de disolución puede ser utilizada como un indicador de la probabilidad de que se presenten problemas de biodisponibilidad en fármacos. Por ejemplo: Fármacos con una solubilidad superior al 1% (peso/vol.), no es de esperar que presenten problemas con la absorción debido a su velocidad de disolución. Fármacos con una solubilidad intrínseca menor del 0.3% (peso/vol.) pueden poseer menor velocidad de disolución, lo cual puede ser el factor limitante de la absorción. Sin embargo, depende casi siempre de la formulación que la velocidad de disolución sea el factor limitante de la absorción o no, pues es posible utilizar la formulación para modular la biodisponibilidad del fármaco que contiene.

1.1.1. Coeficiente de reparto:

Generalmente este coeficiente es utilizado para determinar la lipofilia de las sustancias, se trata de reproducir in vitro los fenómenos de reparto que se producen in vivo. El coeficiente de reparto ayuda a indicar el comportamiento de un fármaco en dos fases inmiscibles, lo cual permite establecer relaciones entre la estructura del fármaco y su absorción.

❖ *pKa:*

El valor de pKa (logaritmo de la constante de acidez) de un fármaco permite predecir el comportamiento químico de una sustancia en los procesos fisiológicos, en base a sus propiedades químicas. La utilidad de este valor radica en que es posible realizar análisis sobre el grado de disociación de los fármacos; se debe tener en cuenta que cuanto mayor es la fuerza del ácido menor es su valor de pKa, ácidos con pKa menor de 3 y bases con pKa mayor de 8 no se absorben o se absorben poco en el intestino delgado debido a que están altamente ionizados. La ecuación de Henderson-Hasselbach, permite realizar predicciones sobre la absorción de los fármacos utilizando los valores de pKa.

1.1.2. Factores relacionados con la forma de dosificación.

❖ *Factores de formulación:*

La formulación (diseño, características, composición cualitativa y cuantitativa) de un producto medicamentoso es uno de los factores que afectan la biodisponibilidad de fármacos. Las propiedades de liberación de los fármacos a partir de una forma farmacéutica de dosificación pueden variar significativamente al mezclar excipientes durante el proceso de fabricación, lo cual se ve reflejado en la velocidad de disolución del fármaco.

Durante el proceso de preformulación y formulación es importante elegir los excipientes y las proporciones adecuadas, con la finalidad de crear las condiciones que no interfieran de forma negativa con la liberación del fármaco. A medida que aumenta la concentración del principio activo en la formulación, aumenta su influencia sobre las características finales de la formulación.

Características de las formas de dosificación sólidas orales, tales como forma y tamaño, pueden influir en la cesión in vivo de los principios activos contenidos en ellas (por ejemplo, tabletas redondas y de pequeño tamaño presentan una mejor biodisponibilidad que las tabletas ovaladas de mayor tamaño, etc)*.

❖ **Factores tecnológicos:**

Operaciones unitarias, empleadas en los procesos de fabricación, como el mezclado, granulación, secado y otros, así como los diferentes tipos de máquinas empleadas tienen una influencia significativa no sólo sobre las características del producto, sino que pueden afectar las propiedades del principio activo.

1.1.3. *Factores relacionados con el individuo:*

❖ **Factores fisiológicos:**

Existen factores fisiológicos relacionados directamente con el paciente que influyen sobre la biodisponibilidad de fármacos, la mayoría de estos factores afectan directamente el proceso de absorción:

○ **Vaciado gástrico:**

El vaciado gástrico regula la progresión del contenido gástrico hacia el duodeno, influye sobre el periodo de latencia previo a la absorción del fármaco y la velocidad del vaciado gástrico puede convertirse en el factor limitante para la absorción de ciertos fármacos, la cual varía según las características y tipo de alimento o fluido ingerido.

Es importante el conocimiento de la cinética del vaciado gástrico y de algunos de los factores que pueden modular la velocidad con que ocurre este proceso como pueden ser: volumen ingerido,

consistencia del contenido gástrico, composición de la dieta, temperatura, posición del cuerpo, estados físicos y psíquicos y otros medicamentos.

○ ***Motilidad intestinal:***

Involucra movimientos de contracción y relajación alternadas del músculo liso intestinal, que controla el tiempo de tránsito de sustancias a lo largo del intestino.

El intestino delgado es el lugar donde existen condiciones idóneas para el proceso de absorción de fármacos; los movimientos producidos por la motilidad intestinal afectan el tiempo de residencia de los fármacos en el intestino delgado, por lo tanto, define la disposición de los fármacos, afectando el proceso de absorción y la biodisponibilidad del fármaco.

○ ***Otros Factores:***

Existen otros factores relacionados con el individuo, que pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco tales como: flujo sanguíneo, edad, sexo, peso corporal, temperatura, embarazo, polimorfismo genético, etc.

1. Factores patológicos: Existen enfermedades que producen factores por los cuales se puede afectar el procesos de absorción del fármaco y su biodisponibilidad en general. En algunos casos la influencia de estos factores hace necesario modificar la posología del producto, las patologías más relevantes son aquellas que afectan el tracto gastrointestinal y aquellas que afectan los sistemas que participan indirectamente en los procesos de eliminación del fármaco.

Algunas de estas condiciones se mencionan a continuación:

- ✓ Enfermedades del tracto gastrointestinal
- ✓ Enfermedades que afectan el flujo cardiovascular

- ✓ Enfermedades hepáticas
- ✓ Enfermedades renales
- ✓ Enfermedades pulmonares

2. *Determinación de Biodisponibilidad:*

La fracción de dosis que es administrada y que accede a la circulación sistémica puede ser determinada a partir de las curvas de niveles plasmáticos o a partir de datos de excreción urinaria, ya que la sangre y orina son fluidos biológicos a los que se puede acceder y tomar muestras fácilmente.

La determinación de biodisponibilidad de un fármaco a partir de la administración de una dosis única, se realiza de acuerdo con el principio de balance de masas en donde se asume que la cantidad de fármaco que accede al plasma es igual a la cantidad de fármaco que es eliminada del plasma, tomando en cuenta el tiempo necesario para que el proceso de eliminación se complete, desde un punto de vista matemático se asumirá que a tiempo infinito toda la cantidad de fármaco que ha accedido al organismo se habrá eliminado.

Tendremos entonces que: la cantidad de fármaco que se elimina es directamente proporcional al aclaramiento plasmático y al área bajo la curva de niveles plasmáticos. Es posible entonces, que si se conocen los parámetros de área bajo la curva, aclaramiento plasmático y la dosis del fármaco que ha sido administrado, será posible calcular la biodisponibilidad en magnitud a través de la siguiente ecuación:

$$F = \frac{Cl \cdot AUC_0^\infty}{D}$$

Donde: F = Fracción de dosis que accede al plasma; D = Dosis del fármaco administrado; Cl = Aclaramiento plasmático; AUC_0^∞ = al área bajo la curva de tiempo cero hasta el infinito.

La biodisponibilidad puede determinarse también, a partir de un régimen de dosificación múltiple, para ello es necesario haber alcanzado el estado estacionario. La estimación de la biodisponibilidad en estas condiciones se basa en el hecho de que el área bajo la curva desde tiempo cero hasta el infinito tras una dosis única, es igual a el área bajo la curva correspondiente a un intervalo de dosificación una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio estacionario, estas consideraciones son válidas siempre que el comportamiento farmacocinético del fármaco sea lineal.

Existen fármacos que presentan un comportamiento farmacocinético no lineal, en estos casos los procesos fisiológicos de eliminación son saturables lo cual provoca condiciones de ensayo mucho más complejas ya que no es aplicable la metodología convencional para la determinación de biodisponibilidad. En estos casos el aclaramiento plasmático no es constante dentro de las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras la administración del fármaco por vía oral, tampoco se puede asumir que es constante después de la administración extravasal e intravenosa, los fármacos presentan una cinética de eliminación de Michaelis -Menten, su aclaramiento plasmático dependerá de una forma no proporcional de su concentración en el lugar donde es eliminado.

Otra formas para determinar la biodisponibilidad es a partir de los datos de concentración en orina, luego de una administración de dosis única o de un régimen de dosificación, una vez que se haya alcanzado el equilibrio en estado estacionario.

3. Estudios de Bioequivalencia:

Son pruebas destinadas a establecer la biodisponibilidad relativa entre un producto de prueba y un producto de referencia, el cual es generalmente un producto medicamentoso innovador de biodisponibilidad conocida y cuya seguridad, eficacia y dosificación han sido determinadas a través de estudios clínicos. Los estudios se

efectúan en sujetos sanos y generalmente implican la administración de una sola dosis del producto de prueba y del producto de referencia¹.

Los aspectos a considerar en el diseño de estudios de bioequivalencia se pueden clasificar de la siguiente forma:

- Aspectos clínicos:
 - Objetivos del estudio
 - Selección de sujetos
 - Procedimientos clínicos
 - Consideraciones éticas
 - Análisis clínicos
 - Procedimientos de operación estándar.
- Aspectos analíticos:
 - Validación
 - Equipo analítico
 - Personal
 - Costo
 - Metabolitos
 - Estándares de referencia
 - Procedimientos de operación estándar.
- Aspectos estadísticos:
 - Criterios de aceptación
 - Diseño estadístico
 - Efecto de secuencia
 - Efecto de periodos
 - Número de sujetos
- Aspectos regulatorios

Los estudios de biodisponibilidad toman en cuenta todos aquellos factores del fármaco que puedan afectarla; se realizan con el objetivo de:

- ✓ Conocer la biodisponibilidad del principio activo

- ✓ Determinar la biodisponibilidad de un principio activo de una forma de dosificación de prueba (entendida como parámetro de control de calidad biológico)
- ✓ Estudios de biodisponibilidad comparativa, los cuales pueden ser realizados por diversas razones como:
 - Cambios en el proceso de fabricación
 - Modificaciones en la formulación
 - Para justificar especificaciones de los ensayos de disolución
 - Para estudiar la linealidad farmacocinética
 - Para estudiar posibles interacciones del fármaco con los alimentos
 - Para verificar la bioequivalencia de alternativas farmacéuticas, equivalentes farmacéuticos.

Todo estudio de bioequivalencia debe contar con la siguiente información:

- ✓ Objetivos del estudio
- ✓ Antecedentes
- ✓ Diseño del ensayo
- ✓ Consideraciones éticas
- ✓ Administración de los tratamientos
- ✓ Obtención y manipulación de las muestras biológicas
- ✓ Metodología analítica
- ✓ Tratamiento farmacocinético y parámetros a comparar
- ✓ Evaluación estadística.

El diseño de los estudios de bioequivalencia debe realizarse de forma tal que el efecto de las formulaciones pueda distinguirse del efecto causado por otros factores involucrados en el estudio, generalmente se aplican diseños cruzados con la finalidad de disminuir la variabilidad del estudio⁹. La asignación de los individuos y secuencias se realiza de manera aleatoria. El número de individuos que participan en el estudio debe justificarse adecuadamente desde el punto de vista estadístico.

Los voluntarios que participan en los estudios deben ser informados de los posibles riesgos a los cuales pueden verse expuestos y firmar un consentimiento escrito para su participación en el estudio.

La variabilidad intra e interindividual del estudio se debe disminuir, por este motivo las condiciones de administración del tratamiento deben ser estandarizadas para todos los sujetos involucrados en el estudio, se deben estandarizar alimentos, bebidas, actividad física, etc.

Es necesario definir claramente las muestras biológicas que se utilizarán, los procedimientos de obtención, almacenamiento y conservación y el horario establecido para la toma de muestras. Es recomendable realizar una prueba piloto para definir un tiempo de muestreo adecuado, que permita delimitar todas las fases que conforman la curva de niveles plasmáticos,

Es importante describir detalladamente la metodología analítica utilizada, los datos utilizados para la validación del método empleado, demostrando que en las condiciones experimentales en las que fue realizado el estudio el método empleado funciona. Aspectos como recuperación y precisión, especificidad, sensibilidad y linealidad deben ser descritos exhaustivamente. La descripción de la estabilidad del principio activo y sus metabolitos en la muestra es un requisito que garantiza la fiabilidad de los resultados.

Por otra parte, es necesario indicar el método para el tratamiento farmacocinético y señalar la forma utilizada para estimar el área bajo la curva de niveles plasmáticos, vida media biológica, el tiempo medio de residencia etc.

En la práctica la comprobación de la bioequivalencia es el ensayo más apropiado para garantizar la equivalencia terapéutica entre equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, se asume que los excipientes utilizados en ambos medicamentos son reconocidos como seguros y poseen las mismas garantías de uso.

Los estudios de bioequivalencia se deben realizar preferiblemente siempre que la bioinequivalencia pudiese tener una relevancia terapéutica. Se recomienda realizar estudios in vivo en los siguientes casos*:

1. Formas de dosificación oral de liberación inmediata y de acción sistémica:
 - a. Principio activo indicado en enfermedades graves
 - b. Estrecho margen terapéutico
 - c. Farmacocinética compleja
 - Absorción <70%.
 - Ventana de absorción
 - Comportamiento farmacocinético no lineal.
 - Eliminación presistémica >70%
 - d. Propiedades fisicoquímicas desfavorables
 - Baja solubilidad
 - Polimorfismo, modificaciones metaestables
 - Inestabilidad
 - e. Evidencia documentada de problemas de biodisponibilidad
 - f. Carencia de datos relevantes que justifiquen que el estudio in vivo no es necesario.
2. Medicamentos no orales de acción inmediata
3. Medicamentos de acción controlada.

No se requieren estudios de bioequivalencia cuando:

1. Los medicamentos difieren en la dosis y cumplen en su totalidad con las siguientes condiciones:
 - a. Cuyo comportamiento farmacocinético es lineal
 - b. Con una composición cualicuantitativa idéntica.
 - c. Con idéntica relación cuantitativa entre el principio activo y excipientes
 - d. Medicamentos elaborados por el mismo fabricante en el mismo lugar de fabricación

- e. Cuando se dispone de un estudio de bioequivalencia con el producto establecido como referencia por la autoridad sanitaria.
 - f. Cuando posee la misma velocidad de disolución in vitro en las mismas condiciones
2. Medicamento ligeramente reformulado que se haya modificado ligeramente su método de fabricación:
- a. Si posee la misma velocidad de disolución en las mismas condiciones
 - b. Si se dispone de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia con el medicamento original.
3. Solución para administración parenteral:
- a. Si se trata del mismo principio activo
 - b. Si los excipientes son idénticos y se hallan en la misma concentración
4. Soluciones para administración oral
- a. Con el mismo principio activo
 - b. A la misma concentración
 - c. Si se hallan ausentes excipientes que pueden afectar el vaciado gástrico o la absorción.
5. Cuando se dispone de correlaciones in vivo/in vitro:
- a. Existen principios activos en donde puede establecerse una correlación o asociación in vivo- in vitro, en estos casos las pruebas in vitro pueden servir no solo como una especificación de control de calidad para el proceso de fabricación, sin también, como un indicador del comportamiento del producto in vivo.

En los siguientes casos un estudio de biodisponibilidad no es relevante:

- 6. Soluciones para administración intravenosa.
- 7. Medicamentos tópicos para uso local (oral, nasal, ocular, rectal, vaginal, etc.)
- 8. Medicamentos para la aplicación dérmica sin pretender absorción sistémica.

4. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica:

“El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)¹⁰ es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que rigen la tasa y el grado de la absorción de los medicamentos de Liberación Inmediata (LI) las formas farmacéuticas orales sólidas: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal. Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la manera siguiente:

- Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta
- Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta
- Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja
- Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

El SCB, es una herramienta que puede utilizarse en el desarrollo de especificaciones de disolución *in vitro* para asegurar bioequivalencia entre dos formas farmacéuticas orales sólidas de disolución rápida. Conjuntamente con las pruebas de disolución *in vitro*, es utilizado para realizar solicitudes de exenciones de estudios *in vivo* de bioequivalencia, también es útil como medio racional para identificar posibles correlaciones *In Vivo/ In Vitro*.⁸

Cuadro N°1:

Clasificación biofarmacéutica de fármacos contenidos en formas de dosificación de liberación rápida para predecir correlaciones in vitro / in vivo

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD	CORRELACIÓN IV/IV: POSIBILIDAD
I	Alta	Alta	Si la velocidad de disolución es más lenta que el vaciado gástrico
II	Baja	Alta	Si la velocidad de disolución in vitro es igual a la velocidad de disolución in vivo
III	Alta	Baja	La velocidad de absorción (permeabilidad) es el factor que limita la posibilidad de obtener correlaciones.
IV	Baja	Baja	Para fármacos de este grupo es difícil obtener correlaciones.

Fuente: Berruete, D. José, *Biofarmacia y Farmacocinética*, vol. II, *Biofarmacia*, Editorial Síntesis, Madrid 1998, pág. 255.

El SCB permite identificar y clasificar el tipo de fármacos (de acuerdo a la clase a la que pertenece) en los cuales la bioequivalencia puede ser determinada en base a pruebas de disolución in vitro¹¹.

Medicamentos de liberación inmediata que son altamente solubles (poseen una velocidad de disolución elevada) y altamente permeables (poseen un buen grado absorción), son medicamentos que tienen poca probabilidad de depender de los procesos de disolución o del tiempo de tránsito gastrointestinal, en estas circunstancias es probable que no sea necesaria la demostración de biodisponibilidad in vivo o bioequivalencia para los productos farmacéuticos que pertenecen a la clase I del SCB, tomando en consideración siempre que los excipientes no afecten significativamente la absorción del principio activo.

Los límites establecidos para la determinación y clasificación de fármacos de acuerdo al SCB son los siguientes:

5. **Disolución rápida** - cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min. usando el aparato I de la USP a 100rpm o el aparato II de la USP a 50rpm, en tres medios de disolución líquido gástrico simulado USP, una solución buffer y en líquido intestinal simulado USP sin enzimas. Busca asegurar que la disolución in vivo no sea la etapa determinante en el proceso de absorción.
6. **Alta solubilidad** - cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5. Busca asegurar que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por lo tanto el paso limitante de la absorción.
7. **Alta Permeabilidad** - cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada, determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal. Permite asegurar que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.

8. **Estudios de Equivalencia Terapéutica in vitro**

En ciertas circunstancias, es posible demostrar biodisponibilidad y bioequivalencia, utilizando perfiles o ensayos de disolución in vitro basándose en el SCB¹².

Los ensayos de disolución son técnicas rápidas y relativamente económicas que permite la evaluación de materia prima y productos farmacéuticos. Los ensayos presentan una gran aplicación práctica, en muchas ocasiones han sido considerados; por la FDA, como suficientes para la comercialización de algunos productos.

Recientemente, la FDA de Estados Unidos de Norteamérica ha adoptado y publicado en noviembre de 1995 y agosto de 1997¹¹, algunos métodos estadísticos y matemáticos para la comparación de perfiles de disolución in vitro.

La comparación de perfiles de disolución in vitro, brinda gran información para evaluar las formulaciones, su estabilidad y mejorar su forma de dosificación. Realizar comparaciones del comportamiento de una formulación de prueba contra una formulación de referencia, nos permite observar la incidencia de las variables del proceso de manufactura, además nos sirven como herramienta para asegurar la calidad del producto durante la fase de producción.

Los métodos estadísticos y matemáticos evalúan el grado de similitud o diferencia entre los perfiles que presentan las formulaciones, este método se basa en los factores de ajustes matemáticos propuestos por Jeffrey W. Morre y colaboradores, los cuales realizan comparaciones de las diferencias del porcentaje disuelto a través del tiempo entre una formulación de referencia y una de prueba. Donde f_1 es el factor de diferenciación y f_2 es el factor de similitud.

$$(1) \quad f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \cdot 100$$

$$(2) \quad f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0.5} \cdot 100 \right\}$$

Donde n es el número de puntos de muestreo, R_T es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia y T_T es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

El factor f_1 calcula la diferencia en por ciento entre las dos curvas en cada punto de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas. El factor f_2 es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

Un procedimiento específico para determinar los factores f_1 y f_2 es el siguiente:

- Determinar los **perfiles de disolución** (12 unidades) para el producto de prueba y el producto de referencia .
- Calcular los factores de diferenciación y similitud a partir de los valores medios de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, usando para ello las ecuaciones 1 y 2.

Dos curvas pueden ser consideradas similares siempre que el valor de f_1 esté cercano a 0, aunque puede encontrarse en el intervalo de 0-15 y el valor de f_2 esté cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100.

La ecuación 2 sólo puede aplicarse cuando la diferencia en el porcentaje liberado entre la formulación de referencia y la formulación de prueba no sea ≥ 100 , ya que se obtendría como resultado un valor negativo.

Este método de modelo no dependiente es aplicable para la comparación de perfiles siempre que se cumplan los siguientes requisitos.

- ✓ Los ensayos de disolución se deben haber realizado bajo idénticas condiciones, usando los mismos tiempos de muestreo para ambos productos.
- ✓ Se debe contar con 3 o más puntos de muestreo del perfil de disolución.
- ✓ Un perfil de referencia apropiado debe representar una curva de disolución promedio derivada de al menos tres lotes consecutivos recientes de la formulación de referencia.
- ✓ Sólo debe considerarse un punto de medición por encima del 85 % de fármaco liberado.
- ✓ El coeficiente de variación de los valores medios de disolución en cada punto en los primeros tiempos (ej. 15 minutos) no debe ser mayor del 20 % y para el resto no debe exceder el 10 %.
- ✓ La diferencia promedio entre los perfiles de disolución de la formulación de prueba y la de referencia, a cada tiempo de muestreo, no debe exceder el 15 %.

Los factores de ajuste pueden ser utilizados para la comparación de curvas con forma similar y diferente área, así como para perfiles que presenten iguales áreas y diferentes formas. Estos factores permiten cuantificar la diferencia existente entre dos curvas que puede no ser apreciada debido a la resolución del gráfico, por lo que este método puede ser utilizado para optimizar los pasos durante el desarrollo y escalado de un producto y para evaluar los resultados de disolución en los estudio de estabilidad del mismo.

El CDER de FDA, en las guías para la industria propone la utilización del factor f_2 como la mejor variante para la comparación de perfiles de disolución *in vitro*.

En conclusión, este método de comparación de perfiles de disolución, puede ser considerada como una gran herramienta para poder discernir los productos farmacéuticos que puedan ser candidatos a bioexención y que pertenezcan a clase I BCS.

9. Beneficios de la evaluación de equivalencia terapéutica:

En América, existe la necesidad de promover la armonización con el objeto de facilitar la disponibilidad de productos farmacéuticos inocuos, eficaces y de buena calidad y, por lo tanto, proteger la salud pública.¹³

Uno de los principales retos que enfrenta el sistema sanitario del país y que afecta a la Caja de Seguro Social, es asegurar que la población del país adquiera medicamentos de comprobada efectividad terapéutica, es decir, con propiedades suficientes para prevenir, curar y tratar padecimientos, y que, además cuente con los procedimientos adecuados que garanticen la calidad de los productos, lo cual crea la necesidad de establecer normativas que aplique los criterios de bioequivalencia, eficacia e intercambiabilidad de medicamentos.

Es necesario que las normativas en cuanto a este tema, permitan el fácil ingreso al país de aquellos productos no-innovadores que tengan igual seguridad y efectividad que el producto innovador. En el caso de productos que son innovadores, los procedimientos de registro se obtienen bajo un riguroso análisis de la documentación científica presentada (estudios clínicos, estudios de formulación, caracterizaciones de los fármacos, estudios de estabilidad, etc.).

La inclusión e implementación al sistema de salud de los criterios para establecer equivalencia terapéutica tiene como objetivo garantizar apropiadamente la efectividad y seguridad que todo producto medicamentoso debe poseer, y establecer la intercambiabilidad de medicamentos entre los productos comercializados en el país.

CAPÍTULO III

GENERALIDADES DE LA COMISIÓN DE MEDICAMENTOS DE LA CAJA DE SEGURO SOCIAL DE PANAMÁ

III. GENERALIDADES DE LA COMISIÓN DE MEDICAMENTOS DE LA CAJA DE SEGURO SOCIAL

1. *Reseña histórica, Comisión de Medicamentos:*

La Comisión de Medicamentos queda legalmente constituida y reglamentada desde el año de 1985, cuando inicia sus funciones definiéndose como el “organismo técnico responsable administrativamente ante la Dirección General, destinado a desarrollar la política institucional de medicamentos, regula la selección y utilización de los fármacos más indicados para la salud de los asegurados y sus dependientes, promoviendo al mismo tiempo el uso más efectivo, seguro y económico de las mismas”.¹⁴

En el año de 1988, se dicta el primer Reglamento para la Selección de Medicamentos de la Caja de Seguro Social¹⁵, donde se define y describe todo el proceso de selección de medicamentos de la institución que culmina con la Lista Oficial de Medicamentos.

Mediante el Reglamento de Selección de Medicamentos, se faculta a la Comisión de Medicamentos a emitir el Certificado de Calificación el cual se definió como: El documento que permite al proveedor participar en las distintas acciones de compra de la institución durante el proceso de adquisición de los productos medicamentosos correspondientes a un renglón. La vigencia de ese Certificado de Calificación se extendía hasta la expiración del Registro Sanitario.

Para expedir este Certificado de Calificación, los proveedores debían entregar documentos e información de sus productos a la Comisión de Medicamentos.

La información que se solicitaba era la siguiente:

1. Número de certificado de registro sanitario.
2. Número de renglón.

3. Fecha de expedición.
4. Fecha de vencimiento.
5. Nombre del medicamento.
 - a. Genérico
 - b. Comercial
6. Nombre del laboratorio fabricante.
7. País de fabricación.
8. Codificación del producto.
9. Presentación o forma farmacéutica.
10. Concentración
11. Vía de administración.
12. Número de registro de salud pública.
13. Fecha de vencimiento del registro de Salud Pública.
14. Cualquier información adicional.

Es muy importante e interesante señalar el hecho de que desde ese año (1988) en el Reglamento de Selección de Medicamentos de la Institución, señala en su artículo quinto, que para la inclusión de un medicamento en la Lista Oficial de Medicamentos o para la admisión de un producto medicamentoso, la Comisión de Medicamentos realizará análisis, aplicando criterios técnicos en cuanto a la calidad biofarmacéutica de los productos. Lo anterior evidencia la necesidad de que la institución, incorpore y utilice urgentemente los criterios de equivalencia y eficacia terapéutica en todo sus Sistema de Medicamentos.

La información manejada para el análisis biofarmacéutico de un producto serían:

1. Identificación de las sustancia activa.
2. Las pruebas de bioequivalencia farmacéuticas de acuerdo con las exigencia de la Farmacopea de los Estados Unidos y por las evidencias que eran reconocidas en ese entonces (1988) por el Decreto N° 93 de 16 de febrero de 1962.

3. Bioequivalencia cuando fuese aplicable en comparación con productos de calidad reconocida.
4. Otros criterios como eficacia terapéutica, eficiencia, seguridad etc.

Inclusive para aquellos casos en los que no hubiese método analítico establecido en la Farmacopea, la Comisión de Medicamentos recibiría de parte del fabricante los métodos analíticos utilizados para el control durante la fabricación del producto

La Comisión de Medicamentos se mantuvo utilizando este reglamento por muchos años, sin embargo, en 1991 la Junta Directiva de la Caja de Seguro Social, decide eliminar el Certificado de Calificación de la Comisión de Medicamentos, como prerrequisito para participar en las acciones públicas de licitaciones, concursos y órdenes de compra que efectuase la Caja de Seguro Social, con el fin de habilitar las ofertas de insumos que ostenten el registro sanitario pertinente, de conformidad al pliego de cargos y especificaciones y demás requisitos que exija el renglón respectivo.¹⁶

Esta acción se sustentaba en el hecho de que se deseaba procurar que la adquisición de insumos y servicios en condiciones de igualdad de oportunidades para todos los proveedores, pero siempre, la institución se reservaba el derecho de rechazar propuestas, aceptando la que más convenía a sus intereses.

En 1998 mediante una resolución se deroga de manera oficial, todo lo concerniente al Certificado de Calificación emitido por la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social y cualquier función restrictiva que atentase contra el libre comercio, competencia o adquisición de medicamentos en la CSS¹⁷.

En este documento se señala que el estado panameño, establece en sus leyes sanitarias, que el registro sanitario emitido por la Autoridad de Salud, es el documento oficial mediante el cual se autoriza a un producto medicamentoso, ser comercializado en todo el territorio nacional. Basado en este hecho, se dijo que el Certificado de Calificación

en esos momentos se encontraba realizando la misma función que realiza el Registro Sanitario, convirtiéndose en un obstáculo adicional para la libre competencia de proveedores.

La Comisión de Medicamentos se mantuvo ejerciendo sus funciones los siguientes años, hasta que fue suspendida en febrero de 2002, y no fue sino hasta junio del 2004 que se reincorpora a sus funciones. Después de dos años inoperante, fue necesario actualizar el reglamento de selección de la Comisión de Medicamentos, razón por la cual el 30 de julio de 2004, se publica en Gaceta Oficial el nuevo reglamento para la selección de medicamentos de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social.

Actualmente la Comisión de Medicamentos se encuentra en un proceso dinámico de adaptación a las nuevas condiciones, políticas y cambios que ha sufrido la Institución durante los últimos años. Es importante para la institución que la Comisión de Medicamentos recupere de todo el trabajo que se acumuló desde aquellos años en los que fue suspendida.

La Comisión de Medicamentos posee actualmente un papel protagónico dentro de la institución, como ente asesor y organismo técnico responsable en lo concerniente a medicamentos ante la Dirección General.

Mediante el apoyo y trabajo coordinado con la Dirección General, podrá apoyar en la implementación de políticas y estrategias que junto con otras instancias optimizaría los recursos de la Institución en cuanto a los procesos de adquisición y utilización de medicamentos.

2. Ubicación:

La Comisión de Medicamentos actualmente se encuentra ubicada en la Vía Ricardo J. Alfaro, edificio Century Tower, primer piso, Oficina D-21 y D-13

3. Funciones de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social:

La Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social tiene las siguientes funciones:¹⁴

1. Evaluar las solicitudes de inclusión de nuevos renglones en la Lista Oficial de Medicamentos.
2. Incluir medicamentos que se consideren indispensables para la atención médica y que reúnan los requisitos del reglamento de selección de medicamentos.
3. Decidir sobre los cambios de denominación de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, cuando sea necesario.
4. Suspender temporalmente un producto medicamentoso descrito dentro de la Lista Oficial de Medicamentos o excluir los medicamentos que no llenen los requisitos señalados en el Reglamento de Selección de Medicamentos.
5. Notificar a la Junta Directiva y a la Dirección General de la Caja de Seguro Social, las decisiones de la Comisión.
6. Elaborar cada dos años un compendio del Listado Oficial de Medicamentos, el cual sería publicado por la Administración.
7. Mantener contacto con organismos similares de otros países y en especial con las organizaciones de la Farmacopea y la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos, con la Oficina Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud.
8. Velar por la correcta aplicación de las normas nacionales sobre medicamentos.
9. Presentar a la Dirección General las recomendaciones que tiendan a mejorar todo lo relacionado con la adquisición, distribución y utilización de productos medicamentosos. (incluye emitir opiniones sobre los actos de compra).

10. Promover la educación continua y la formación sobre los aspectos farmacoterapéuticos y administrativos de los medicamentos y productos medicamentosos, a los profesionales de la salud y a la población en general.

La Caja de Seguro Social posee un Lista Oficial de Medicamentos, en donde se describen los renglones de medicamentos que licita la Dirección Nacional de Compras y Abastos; la Comisión de Medicamentos debe evaluar y comprobar con criterios técnico-científicos las modificaciones de los renglones que lo ameriten.

A través de todo este proceso se ve involucrado un marco legal muy complejo; además, se debe tratar de crear las condiciones que permitan a todos los interesados (que hayan cumplido con los requisitos) competir en los actos de licitación pública.

4. Estructura de la Comisión de Medicamentos:

La estructura de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social, se compone básicamente de dos instancias, a saber:

4.1 El pleno de la Comisión de Medicamentos, puede ser definido como un cuerpo colegiado, integrado por:

- ✓ Un representante del Director General (quien la preside).
- ✓ El presidente de la Comisión de Compras de la Junta directiva.
- ✓ Un Farmacéutico representante de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas.
- ✓ Un representante de la AMOACSS.
- ✓ Un representante de la Sociedad Panameña de Medicina General.
- ✓ Un representante del Colegio Nacional de Farmacéuticos
- ✓ Un representante del Servicio de Medicina Interna.
- ✓ Un representante del Servicio de Cirugía.
- ✓ Un representante del Servicio de Gineco-obstetricia.

- ✓ Un representante del Servicio de Pediatría.
- ✓ Un representante de la Asociación Médica Odontológica.

Los comisionados de la Comisión de Medicamentos (pleno) se reúne una vez por semana y además puede ser convocado por el presidente de la Comisión, a reuniones extraordinarias cuando sea necesario.

El pleno de la Comisión de Medicamentos contará con asesores permanentes en las reuniones con derecho a voz como: Los Directores de la Dirección Nacional de Compras y Abastos, La Dirección Nacional de Servicios y Prestaciones Médicas, La Dirección de Asesoría Legal y la Universidad de Panamá, además puede asesorarse con otros organismos y dependencias cuando sea necesario.

La información que maneja el pleno de la Comisión de Medicamentos, para la toma de decisiones, selección, inclusión, exclusión, suspensión y admisión de productos medicamentosos, es completamente confidencial para uso de la Comisión hasta que sea autorizada su divulgación.¹⁴

Las decisiones adoptadas por el pleno de la Comisión de Medicamentos, deben ser notificadas a la Junta Directiva y Dirección General de la Institución.

4. La Comisión de Medicamentos también posee Grupos de Apoyo (Equipo de Planta).

El grupo de apoyo de la Comisión de Medicamentos cuenta con 5 Farmacéuticos y 2 Médicos los cuales proveen la información técnica y científica necesaria, para la utilización del Pleno de la Comisión de Medicamentos. Durante las reuniones de esta instancia puede solicitarse al grupo de apoyo, aportes técnicos que aclaren y faciliten las decisiones que allí se toman. El Grupo de Apoyo de la Comisión de Medicamentos, está

conformado por los equipos de: Gestión de Calidad, el Centro Institucional de Farmacovigilancia y el equipo Científico Técnico.

4.2.1. Gestión de Calidad:

El objetivo principal del equipo Gestión de Calidad, es clasificar los productos medicamentosos de tal manera que cuenten con los parámetros de calidad, estabilidad y eficacia determinados por las farmacopeas y por el laboratorio productor y que contenga dichas características hasta el consumo del paciente.¹⁸

Dentro de sus funciones, el equipo de Gestión de Calidad tenemos:

1. Determinar las características fisicoquímicas, de estabilidad y las especificaciones de las fichas técnicas para cada uno de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.
2. Monitorizar los productos medicamentosos que adquiere la Institución, durante su estancia en la misma, desde su proceso de adquisición, distribución, almacenamiento y despacho, es decir, hasta que llega a las manos del paciente.
3. Apoyar la política institucional y las actividades que se desarrollen a lo interno en cuanto al uso racional de medicamentos y capacitar sobre el uso y manejo de medicamentos.
4. Realizar evaluaciones de las solicitudes de inclusión de medicamentos, participa en la discusión y toma de decisiones en cuanto a modificaciones de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.
5. Apoyar al Centro Institucional de Farmacovigilancia durante el proceso de análisis y discusión de las fallas farmacéuticas en los productos adquiridos por la institución.

6. Atender las consultas técnicas emanadas de las diferentes unidades ejecutoras y departamentos de la Institución a nivel nacional en cuanto a aspectos técnicos relacionados con los productos que se manejan en la Institución.

Por medio de este grupo se establece un enlace con la dirección de compras para evaluar algunos productos que compiten en los renglones para un acto de compra específico. En el pliego de cargos existe una parte que señala las especificaciones técnicas del renglón como la descripción de la presentación del producto, normas de etiquetado, código, envase máximo y otros detalles específicos de algunos medicamentos en particular.

4.2.2. Centro Institucional de Farmacovigilancia:

Este centro es el responsable de atender las notificaciones de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas de los productos medicamentosos que adquiere y utiliza la institución, estas notificaciones proceden de todas las redes de atención médica de Caja de Seguro Social, las cuales son atendidas al realizar las siguientes funciones:

1. Evalúa y analiza las notificaciones de fallas terapéuticas, fallas farmacéuticas o reacciones adversas y realiza consultas a la unidad ejecutora donde se produjo la notificación.
2. Investiga en el lugar donde se produce las fallas farmacéuticas o terapéuticas las condiciones de almacenamiento y manipulación. Verifica que la unidad ejecutora donde se produce la queja cumple con las buenas prácticas de almacenamiento. Esta investigación se

- realiza inmediatamente es recibido el reporte. La investigación de la notificación implica:
- 2.1. Entrevista con el personal
 - 2.2. Encuestas telefónicas
 - 2.3. Encuestas personales
 - 2.4. Inspecciones en las unidades ejecutoras
 - 2.5. Revisión bibliográfica
 - 2.6. Visitas al almacén 10-10.
3. Obtiene muestras aleatorias del producto denunciado
 4. Redacta informes de las fallas de los productos.
 5. Somete al pleno de la Comisión los resultados de las investigaciones y análisis para la toma de decisiones.
 6. Traslada las muestras de los productos reportados al Instituto Especializado de Análisis.
 7. Realiza monitorizaciones en otras unidades ejecutoras donde el producto es reportado.
 8. Reporta inmediatamente se tenga conocimiento de las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas o terapéuticas en los formularios correspondientes, al Centro Nacional de Farmacovigilancia en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, del Ministerio de Salud, independientemente de la decisión que se tome al respecto.¹⁹
 9. Realiza la investigación, evaluación y recomendación de todos los reportes; confecciona informes para luego presentarlos ante el Grupo Técnico de apoyo o ante el Pleno de la Comisión de Medicamentos, dependiendo de la gravedad del caso. Adicionalmente se confeccionan las resoluciones motivadas, en caso de suspensión definitiva del producto.

Este centro forma parte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud ubicado en la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas.

4.2.3. Científico Técnico:

Esta Sección tiene como función analizar aquellos casos especiales, en donde los medicamentos que han sido prescritos para el tratamiento de una enfermedad específica, no se encuentran dentro de la Lista Oficial de Medicamentos de la Institución.

Adicionalmente, esta sección se encarga de investigar, documentar y revisar información científica novedosa, que es necesaria para el análisis y posterior inclusión de moléculas desarrolladas o descubiertas recientemente. Se encarga del análisis sistemático de la literatura especializada para asesorar y apoyar a los demás equipos de trabajo cuando así lo requieran.

Entre las funciones²⁰ que posee el equipo de Científico Técnico están:

1. Realiza evaluaciones sobre las solicitudes de inclusión de medicamentos. Realiza reuniones con los médicos para intercambiar opiniones con respecto a las solicitudes.
2. Analiza los estudios clínicos y la literatura científica relacionada con los medicamentos que maneja la Institución. También estudia y analiza el impacto económico de la inclusión de un nuevo renglón.
3. Orienta sobre la inclusión, exclusión o reinclusión de medicamentos o cambios a renglones de la Lista Oficial de Medicamentos y apoya a su revisión periódica.
4. Establece y maneja una base de datos con toda la información concerniente a el trabajo realizado por el equipo.

5. Recomienda temas para fomentar el uso racional de medicamentos, realiza capacitaciones e investigaciones a lo interno.
6. Contribuye con la monitorización de los medicamentos adquiridos por la Institución.
7. Participa conjuntamente con el Centro Institucional de Farmacovigilancia en las Investigaciones de fallas terapéuticas o reacciones adversas.
8. Realiza investigaciones, levantamiento de informes y recomendaciones, para dar respuesta a información requerida de la Dirección Nacional de Servicios y Prestaciones médicas sobre solicitudes de recetas de medicamentos fuera de la Lista Oficial de Medicamentos.

5. Relación de la Comisión de Medicamentos con Otras Entidades:

En el reglamento de la Comisión de medicamentos señala que la misma debe mantener una buena comunicación y coordinación con otras entidades dentro de la institución como: la Dirección Nacional de Servicios y Prestaciones Médicas, Dirección Nacional de Compras y Abastos, Departamento de Farmacia a Nivel Nacional, entre otros; y fuera de la institución con el Ministerio de Salud, la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Universidad de Panamá, Comisión Técnica Interinstitucional, Comisión Técnica Consultiva, etc.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Con la documentación institucional se procedió a condensar la información contenida en los registros existentes. Se evaluó la situación en la que se encuentra la Institución, a fin de conocer si la misma cuenta con la información que facilite el análisis y la incorporación de los criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos.

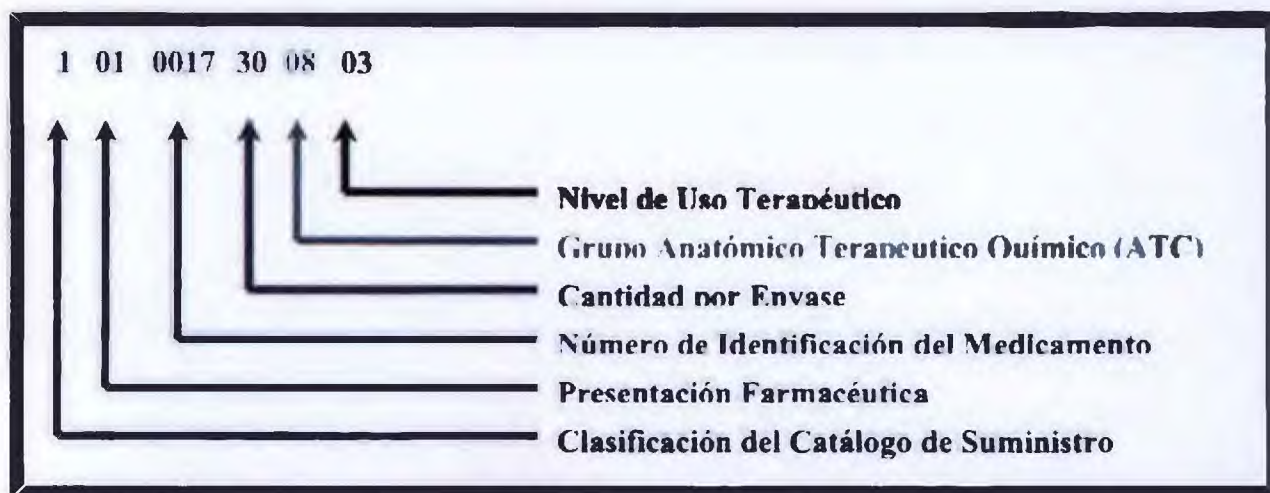
Se utilizó frecuentemente la Lista Oficial de Medicamentos, la cual se define así:

Lista Oficial de medicamentos de la Caja de Seguro Social: Es la lista de medicamentos necesarios para atender los padecimientos más frecuentes en nuestro país y que la institución pondrá a disposición de los asegurados a través del cuerpo médico... esta lista será un instrumento de trabajo de referencia, que podrá cambiar según las indicaciones de la terapéutica moderna... y nuevos conocimientos científicos.²¹

La información contenida en la Lista Oficial de Medicamentos además, de la descripción de los renglones de la Institución, también cuenta con información sobre farmacovigilancia, abreviaturas, procesos de selección de medicamentos, normas de prescripción y dispensación de medicamentos, etc.

En la Institución, cada medicamento en la Lista Oficial de Medicamentos tiene un número codificado que facilita su identificación, los dos últimos dígitos son de interés para el médico clínico quien selecciona el tratamiento farmacológico.

Cuadro N°2: Codificación de Medicamentos²²



La codificación se basa en que los primeros 9 dígitos (azul) son para uso administrativo de la Institución básicamente, los dos siguientes dígitos (verde) describen según el Grupo Anatómico Terapéutico (clasificación ATC), luego los dos últimos dígitos (negro) señalan el nivel de uso terapéutico.

Hay cinco niveles de uso terapéutico que se basan en la disponibilidad de los recursos humanos y materiales en las unidades ejecutoras donde labora el médico, los mismos permiten el uso adecuado y control sobre los efectos terapéuticos y adversos.

La agrupación de los medicamentos según el Grupo Anatómico Terapéutico (ATC), es un esfuerzo para lograr la estandarización de la nomenclatura y codificación de los medicamentos, que busca facilitar el estudio tanto a nivel nacional como internacional de la utilización de medicamentos. Esta agrupación de los fármacos es muy útil para orientar a médicos y farmacéuticos. (ver cuadro N°3). La Lista Oficial de Medicamentos explica detalladamente como se encuentra estructurada y organizada la información según esta categorización.

Cuadro N°3:
Clave Equivalente en el Código Institucional de los
Niveles Anatómicos de la Clasificación ATC

<i>Código</i>	<i>Clave</i>	<i>Grupo Anatómico</i>
A	01	Tracto Alimentario y Metabolismo
B	02	Sangre y Formación de Órganos Sanguíneos
C	03	Sistema Cardiovascular
D	04	Productos Dermatológicos
G	05	Sistema Génito-Urinario
H	06	Hormonas Sistémicas, Excluyendo Hormonas Sexuales
J	07	Antibióticos Generales y de Uso Sistemático
L	08	Antineoplásicos y Agentes Inmunológicos
M	09	Sistema Músculo-Esquelético
N	10	Productos Sistema Nervioso Central
P	11	Productos Antiparasitarios
R	12	Sistema Respiratorio
S	13	Órganos de los Sentidos
V	14	Varios

Los expedientes de los productos se encuentran archivados según esta clasificación ATC, en la Comisión de Medicamentos se cuenta con un documento que ayuda a la rápida ubicación de los expedientes.

La Institución utiliza este sistema de codificación, para la clasificación de los medicamentos, lo cual es útil y práctico para el manejo de la información durante los diferentes procesos. El medicamento es descrito con especificaciones adecuadas que son detalladas en lo que se denomina "Renglón", descrito en la Lista Oficial de Medicamentos.

Los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, son la base para efectuar los actos de compra de la Institución, se define el medicamento con las especificaciones codificadas; cualquier otra especificación técnica adicional es descrita por la Comisión de Medicamentos.

Para realizar una evaluación completa de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, fue necesario contabilizar cada uno de los renglones que se describen en esta lista y clasificarlos posteriormente de acuerdo a su forma farmacéutica de dosificación utilizando la codificación de la institución, este procedimiento brinda una perspectiva de los grupos más representativos de la Lista Oficial de Medicamentos, según su forma farmacéutica de dosificación.

La importancia de este proceso de contabilización y clasificación según su forma farmacéutica de dosificación, recae en el hecho de que no se encontró antecedentes ni información que sobre la distribución de los medicamentos según la clasificación de forma farmacéutica de dosificación (grupos) utilizados en la institución.

Según su forma farmacéutica de dosificación los medicamentos utilizados en la institución, se contemplan en 6 grupos que se describen en el siguiente cuadro:

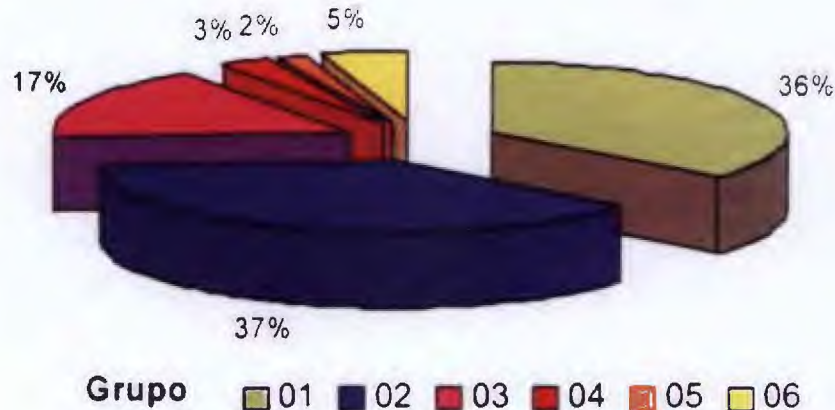
Cuadro N°4:

Clasificación de Medicamentos de la C.S.S. según su Forma Farmacéutica de Dosificación

<i>Grupo</i>	<i>Nombre</i>	<i>Cantidad de Renglones</i>
01	Sólidos de Adm. Oral, Tabletas, Cápsulas	188
02	Ampollas o Viales de uso IM/IV	198
03	Soluciones, Jarabes	87
04	Unguentos Oftálmicos, Cremas Dérmicas	14
05	Unguentos, Cremas, Rectales	9
06	Productos Preparados por CSS.	24
Total		520

Gráfica N°1:

**Distribución Porcentual de los Renglones de la
Lista Oficial de Medicamentos, Según su
Clasificación de Presentación Farmacéutica**



En este trabajo nuestra atención se centró en las formas farmacéuticas sólidas de dosificación (código 01, según la Clasificación de la CSS), las cuales poseen mayor probabilidad de presentar problemas de biodisponibilidad debido a la influencia de factores inherentes a los procedimientos de manufactura y procesos biológicos que involucra la vía de administración oral; se identifican procesos críticos para el desempeño del medicamento, por ejemplo: la liberación, disolución y absorción del fármaco.

Se clasificó y evaluó la información utilizada en la descripción de cada uno de los 188 renglones del Grupo 1 de la Lista Oficial de Medicamentos, con el objetivo de conocer e identificar aquellos factores limitantes para la implementación de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos en la Caja de Seguro Social de Panamá. Como resultado de este análisis se encontró que actualmente los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos describen la siguiente información:

1. Codificación del medicamento (clasificación de numeración codificada).
2. Información de clasificación farmacológica.
3. Forma química del principio activo (en algunos casos).

4. Principio activo, (en ocasiones un renglón posee diferentes entidades terapéuticas)
5. Forma farmacéutica de dosificación - FFD, (algunas renglones mencionan más de una FFD)
6. Concentración del medicamento (en algunos casos rango de concentraciones)
7. Presentación del medicamento (vial, frasco, tubo, etc.).

Algunos ejemplos de renglones de la Lista Oficial de Medicamentos son:

- 1-01-0852-25-07-01 Aciclovir, cápsula o comprimidos, 400mg. (Contiene información de los puntos 1, 4, 5 y 6).
- 1-01-085341-03-01 Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, comprimido Perindopril, 4mg, o Ramipril, 2.5mg. (Contiene información de los puntos 1, 2, 4, 5 y 6).

Como se puede observar en los ejemplos mostrados anteriormente, la información utilizada en la descripción de los renglones no es consistente en cuanto a: forma química del principio activo, principio activo, forma farmacéutica de dosificación, concentración y presentación del medicamento.

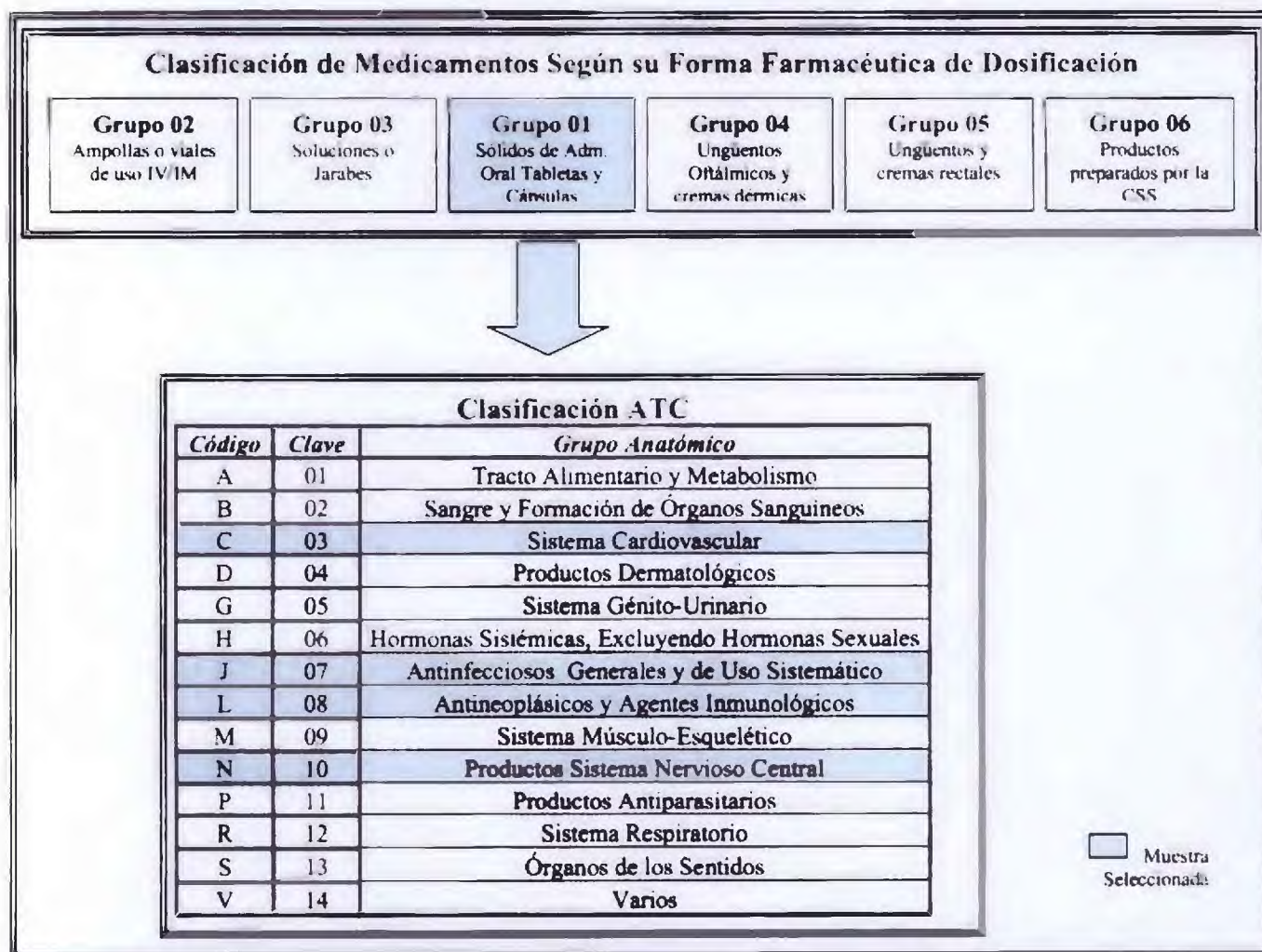
La ley 1 de 10 de enero de 2001, establece en el artículo 51 de su IV capítulo que las instituciones públicas al adquirir medicamentos, deben cumplir con los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica.

La actual descripción algunos renglones de la Lista Oficial de Medicamentos impedirían la implementación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica, lo cual causaría gran dificultad para la institución si la misma no se prepara para la aplicación de estos criterios, surge así la necesidad de actualizar y modificar ciertos renglones de la lista Oficial de Medicamentos.

1. Selección de la Muestras:

Para realizar este proyecto fue necesario seleccionar una muestra de expedientes de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, esta selección se realizó de acuerdo a los criterios de selección previamente establecidos (Ver pág 6). A continuación, en el cuadro N° 5 se muestra un esquema de la muestra seleccionada para el desarrollo de este proyecto.

Cuadro N° 5
Muestra Seleccionada



Cuatro grupos de la clasificación ATC cumplieron con los criterios establecidos seleccionándose para realizar la revisión de los expedientes. Los grupos seleccionados fueron el grupo C (Sistema Cardiovascular), J (Antibióticos Generales y de Uso

Sistemático), L (Antineoplásicos y Agentes Inmunológicos) y N (Productos Sistema Nervioso Central), los que incluyen gran cantidad de renglones, fármacos y expedientes. En el cuadro N°6 se muestra información relacionada con el número de renglones, número de fármacos y expedientes revisados para cada grupo anatómico seleccionado. La clasificación de esta información permitió observar evaluar factores limitantes para la implementación de los criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos

Cuadro N°6:

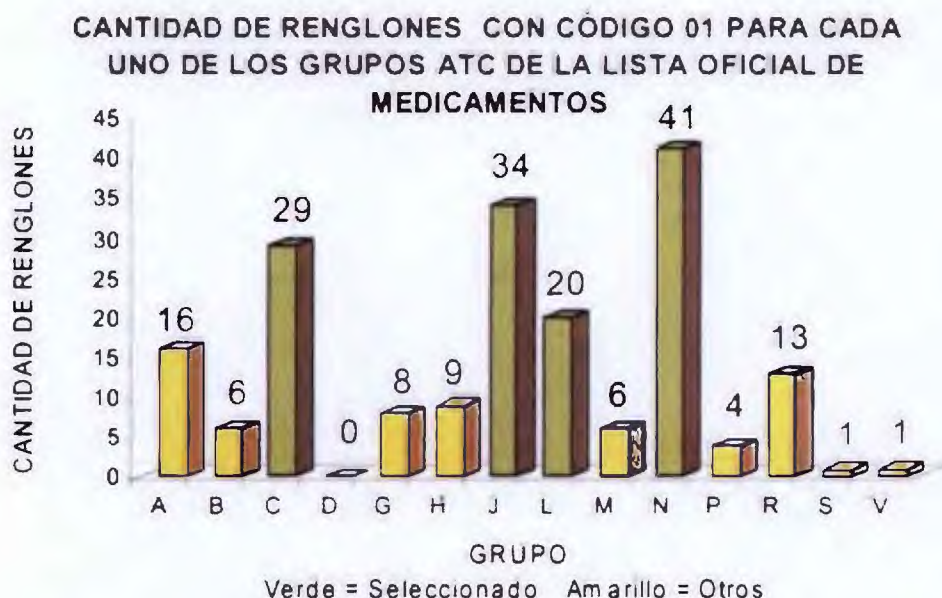
Información de Grupos Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos

<i>Código</i>	<i>Clave</i>	<i>Grupo Anatómico Terapéutico</i>	<i>Nº de Renglones</i>	<i>Nº de Fármacos</i>	<i>Grupos Seleccionados</i>	<i>Nº de Expedientes Revisados</i>
A	01	Tracto Alimentario y Metabolismo	16	16		
B	02	Sangre y Formación De Órganos Sanguíneos	6	6		
C	03	Sistema Cardiovascular	29	36	✕	180
D	04	Productos Dermatológicos	0	0		
G	05	Sistema Génito-Urinario	8	10		
H	06	Hormonas Sistémicas, Excluyendo Hormonas Sexuales	9	9		
J	07	Antifécciosos Generales y de Uso Sistemático	34	35	✕	148
L	08	Antineoplásicos y Agentes Inmunológicos	20	20	✕	42
M	09	Sistema Músculo-Esquelético	6	7		
N	10	Productos Sistema Nervioso Central	41	42	✕	154
P	11	Productos Antiparasitarios	4	4		
R	12	Sistema Respiratorio	13	13		
S	13	Órganos de los Sentidos	1	1		
V	14	Varios	1	1		
Total			188 ^b	200 ^c	4	524

^b En esta columna reporta 5 renglones adicionales a los que aparecen en la última publicación de la Lista Oficial de Medicamentos. Estos renglones adicionales son inclusiones de medicamentos realizadas luego del 2001.

^c En este punto se han separado aquellos renglones que contienen más de una entidad terapéutica, ya que cada una tiene un expediente diferente. Ejemplo: Furosemida 40mg o Bumetanida 1mg, comprimidos.

Gráfica N°2



En la gráfica N°2 se puede observar que la cantidad de fármacos correspondientes a los grupos anatómicos seleccionados para el desarrollo de este proyecto son los más representativos del grupo 01 de forma farmacéutica de dosificación oral

Gráfica N°3

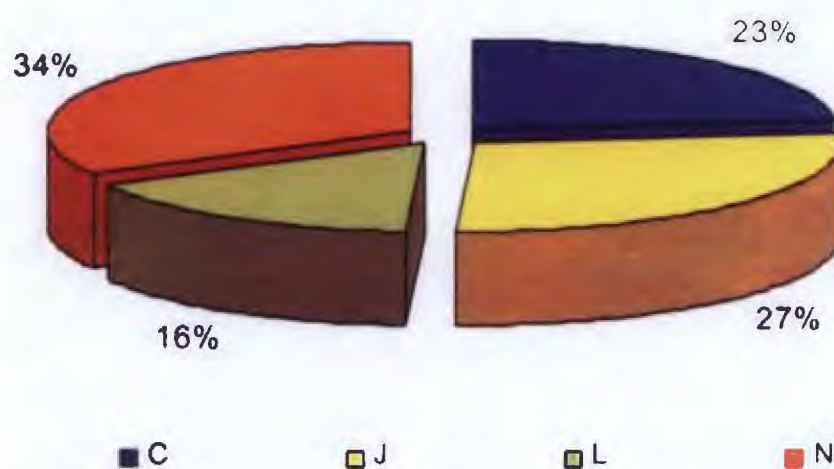


En la gráfica N° 3 se muestra la distribución proporcional de los grupos anatómicos seleccionados: Los grupos C, J, L y N representan un 66% de renglones (124); los

grupos A, B, D, G, H, M, P, R, S y V representan un 34% de renglones (64), de un total de 188 renglones y sus recientes inclusiones en la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja de Seguro Social, ya que son formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral (grupo 01 CSS).

Gráfica N°4

Porcentaje de Renglones de Cada Grupo ATC Seleccionado de la LOM

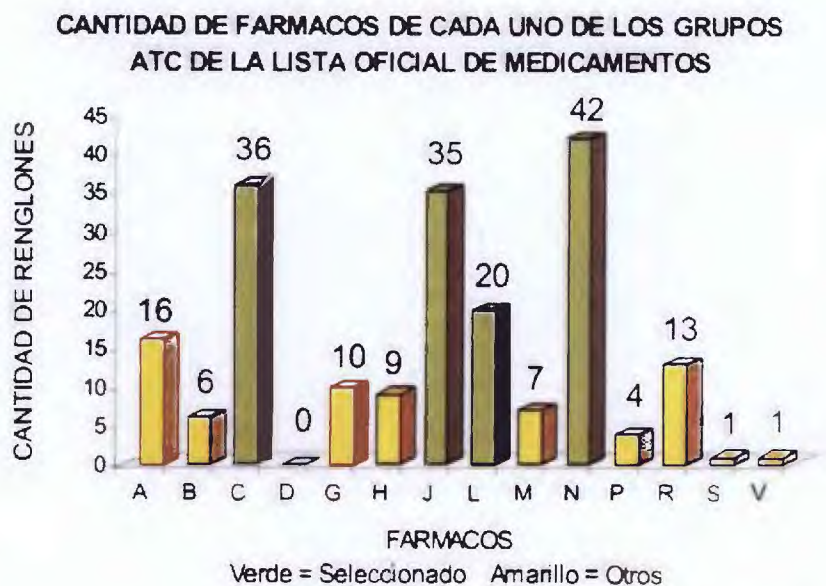


La gráfica N°4, muestra el porcentaje de renglones que representa cada grupo anatómico seleccionado; de los grupos anatómicos seleccionados, el grupo que posee mayor porcentaje de renglones es el N del Sistema Nervioso Central que posee un 34% (41 renglones), seguido del grupo J de Antiinfecciosos centrales y de uso Sistémico con un 27% (34 renglones), el C de Sistema Cardiovascular con un 23% (29 renglones) y el L de Antineoplásicos y Agentes Inmunológicos con un 16% (20 renglones) del total de renglones (124) incluidos en los grupos seleccionados.

Esta distribución porcentual nos permite llegar a la conclusión de que estos grupos incluyen medicamentos utilizados en padecimientos comunes y frecuentes de la población que utiliza los servicios de la institución.

En la gráfica N°5 se muestra la cantidad de fármacos incluidos en cada uno de los grupos anatómicos según la clasificación ATC. En color verde se muestran aquellos grupos seleccionados en color amarillo se muestran los grupos no seleccionados.

Gráfica N°5



Tenemos así, que los fármacos seleccionados que son formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral (código 01 CSS) representan el 66% de fármacos (133), los otros grupos representan un 34% (67 fármacos), del un total de 200 fármacos descritos con el código 01 en la Lista Oficial de Medicamentos. En la siguiente gráfica se ilustra esta situación.

Gráfica N°6



Es importante destacar que la distribución porcentual de renglones y fármacos es similar, aunque, la cantidad de fármacos es mayor debido a que en algunas ocasiones, un renglón de la Lista Oficial de Medicamentos, puede ser utilizado para describir más de una entidad terapéutica (Fármaco).

Cuadro N°7:

Cantidad y Porcentaje de Fármacos en cada uno de los Grupos Seleccionados

Código - Clave	Grupo Anatómico	Cantidad de Fármacos Código 01 (CSS)	Porcentaje %
C-03	Sistema Cardiovascular	36	24
J-07	Antiinfecciosos Generales y de Uso Sistémico	35	27
L-08	Antineoplásicos y Agentes Inmunológicos	20	14
N-10	Sistema Nervioso Central	42	35
Total		133	100%

Se puede observar que la distribución de fármacos en los diferentes grupos seleccionados es similar, es evidente la representatividad de la muestra seleccionada.

El grupo N del Sistema Nervioso Central posee mayor cantidad de fármacos (42), que el grupo C del Sistema Cardiovascular (36), sin embargo, éste último tiene una cantidad de mayor de expedientes y productos farmacéuticos que el grupo N, lo cual evidencia su importancia y necesidad, así como también el interés de los proveedores por competir en este grupo.

2. *Revisión y Evaluación de Expedientes:*

Se revisó y evaluó cada uno de los expedientes de las muestras seleccionadas, con la finalidad de conocer si la institución cuenta con información en los expedientes de cada producto que facilite el análisis y la incorporación de los criterios de equivalencia terapéutica.

Cada entidad terapéutica puede contener más de un producto medicamentoso y esta a su vez puede contener más de un expediente. Se revisó, identificó y clasificó la información o datos de 524 expedientes de diferentes productos farmacéuticos, que

representaban 133 fármacos (entidades terapéuticas), descritos en 124 renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.

En la gráfica N° 8 se presenta la distribución de los 524 expedientes que pertenecen a los grupos anatómicos de la muestra seleccionada.

El grupo C del Sistema Cardiovascular posee 180 (34%) expedientes, el grupo N del Sistema Nervioso Central posee 154 (29%) expedientes, el grupo J de Antiinfecciosos Generales y de Uso Sistémico posee 148 (28%) expedientes y el grupo L de Antineoplásicos y Agentes Inmunológicos, posee 42 (8%) expedientes. Esta información es presentada en la siguiente gráfica.

Gráfica N°7

Distribución Porcentual de Expedientes en cada uno de los Grupos Anatómicos (ATC) Seleccionados de la LOM.



La información que se recopiló en el formato de análisis de expedientes, fue tabulada para su mejor manejo(ver Cuadro N°8); se revisaron 524 expedientes, de los cuales 139 describen su forma química, 514 eran expedientes de productos de liberación convencional, 9 expedientes eran de productos de liberación modificada, 24 de ellos poseían estudios de biodisponibilidad, 7 estudios de bioequivalencia, 69 estudios farmacodinámicos, 107 estudios farmacocinéticos, 144 estudios clínicos y 1 perfil de disolución.

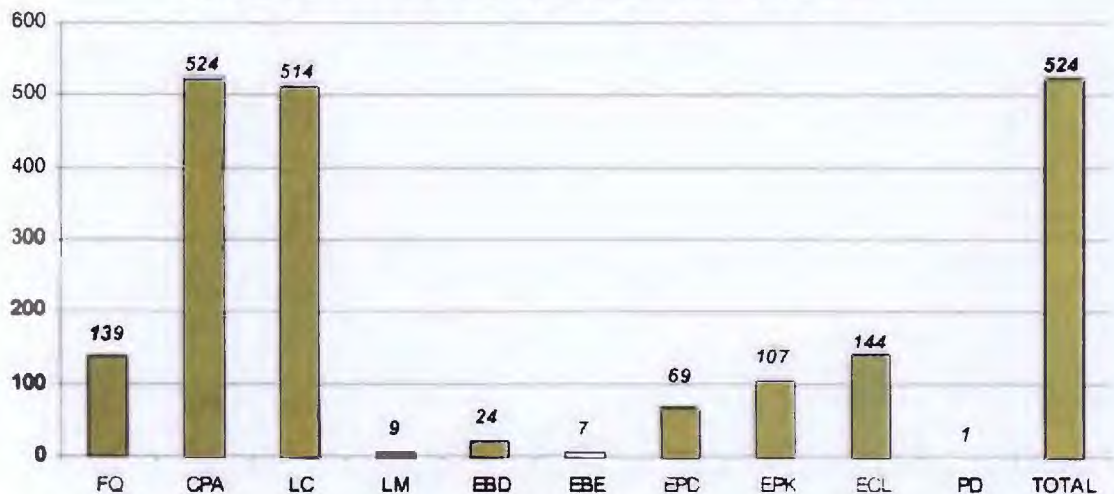
Cuadro N°8:

Datos Recopilados en la Revisión de Expedientes, Comisión de Medicamentos, CSS.

	FQ	CPA	LC	LM	EBD	EBE	EPD	EPK	ECL	PD	TOTAL
GRUPO C	73	180	171	9	14	1	52	72	76	0	180
GRUPO J	34	148	147	0	9	5	14	23	32	0	148
GRUPO L	6	42	42	0	1	0	2	7	14	0	42
GRUPO N	26	154	154	0	0	1	1	5	22	1	154
TOTAL	139	524	514	9	24	7	69	107	144	1	524

Gráfica N°8

Distribución de la Información Encontrada en los Expedientes de los Grupos C, J, L, N. Comisión de Medicamentos CSS Panamá.



Al recopilar la información de los expedientes, puntualizamos los siguientes resultados.

1. En todos los expedientes se encontró información sobre la concentración del medicamento.
2. En 139 expedientes (26.5%) se encontró la forma química del principio activo. Sin embargo, se encontraron expedientes con diferentes formas químicas pertenecientes a un mismo renglón.
3. En 523 expedientes (99.8%) se indica la forma de dosificación. Sin embargo, se encontraron expedientes que describen más de una forma de dosificación perteneciente a un mismo renglón.

4. En 351 expedientes se encontraron estudios clínicos. Los cuales se distribuyen así:
 - 4.1. Estudios de BD = 24 (5%)
 - 4.2. Estudios de BE = 7 (1%)
 - 4.3. Estudios PD = 69 (13%)
 - 4.4. Estudios PK – 107 (20%)
 - 4.5. Estudios Clínicos (pacientes) = 144 (27%)
 - 4.6. En 1 expediente se encontró perfiles de disolución.
 5. En los expedientes de los productos existe poca información de estudios clínicos que permitan el análisis y caracterización biofarmacéutica de los medicamentos.
 6. En muchos casos no se encontró en los expedientes de los productos información sobre la fórmula cuali-cuantitativa del producto, la cual permite evaluar y considerar equivalencia terapéutica (sobre todo para medicamentos parenterales).
 7. No se encontró información, en los expedientes, de los productos que describa claramente la forma farmacéutica de dosificación del producto. Es muy importante esta información ya que permite determinar si el producto es de liberación convencional o modificada (importante al momento de considerar el SCB).
3. *Revisión y evaluación de la Descripción de los Renglones de la Lista Oficial de Medicamentos*

Luego de recopilar la información contenida en los expedientes de la muestra seleccionada, se procedió a evaluar la descripción de los renglones identificando puntos críticos para la implementación de los criterios de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos.

La información contenida en el cuadro N°9, indica los aspectos a considerar en la descripción de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, ya que la actual descripción no permite la aplicación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica.

Cuadro N°9:
Análisis de la Descripción de los Renglones,
Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos

	# de Renglones
FQ	39
FD	49
Conc.	4
>ET	6
OK	51

Descripción de las siglas utilizados en el cuadro N° 8

1. FQ: Renglones que no describen la Forma Química del Fármaco
2. FD: Renglones que describen más de una Forma Farmacéutica de Dosificación
3. Conc.: Renglones que describen Rango de Concentraciones
4. >ET: Renglones que describen más de una Entidad Terapéutica
5. OK: Renglones descritos correctamente.

Podemos observar que dentro de los renglones descritos actualmente en el grupo 1 de presentación farmacéutica de la Caja de Seguro Social, 49 de los mismos indican más de una forma farmacéutica de dosificación; 39 de los renglones no indica claramente la forma química del principio activo; 6 de los renglones describen más de una entidad terapéutica en el mismo renglón; 4 de los renglones poseen rango de concentraciones. El 51 de los renglones se encuentran correctamente descritos; observamos que ninguno de los renglones descritos en este grupo señala la vía de administración.

Los resultados obtenidos del análisis de la descripción de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos, nos permiten observar con detalles ciertos elementos que podrían ser considerados en la descripción de los renglones y que facilitarían la aplicación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica en la Institución. Más adelante se desarrollan en el capítulo V numeral 8, 9, las implicaciones de la actual descripción de los renglones así como también nuestra propuesta (ver capítulo VI) para la aplicación de estos criterios.

1. Tal como están descritos los renglones dificultan la incorporación de estos criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica.
2. El 60% (66% para la muestra seleccionada) de los renglones descritos en el grupo 1 de presentación farmacéutica de la Caja de Seguro Social no permiten la aplicación de los criterios de equivalencia e intercambiabilidad terapéutica.
3. El 40% (34% para la muestra seleccionada) de los renglones descritos en el grupo 1 de presentación farmacéutica permite la aplicación de los criterios de equivalencia e intercambiabilidad terapéutica.
4. Algunos renglones involucran una o más de las siguientes condiciones las cuales, por definición no pueden ser considerados equivalentes farmacéuticos ni equivalentes terapéuticos para efecto de intercambiabilidad:
 - 4.1. No indica la forma química del principio activo
 - 4.2. Más de una forma farmacéutica de dosificación
 - 4.3. Diferentes entidades terapéuticas
 - 4.4. Descripción de rangos de dosificación
5. Aún asumiendo que es necesario conservar todas las entidades terapéuticas que se describen en este tipo de renglones, aplicando la propuesta número 2, el incremento porcentual de renglones de la lista Oficial de Medicamentos es de un 6% (lo cual representa la creación de 7 renglones adicionales).
6. La implementación de estos criterios en la institución requiere fortalecer el Centro Institucional de Farmacovigilancia.

4. Aplicación de la propuesta planteada en este proyecto

Uno de los resultados obtenidos al culminar este proyecto es la elaboración y aplicación de una propuesta para la implementación de los criterios de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos

Los punto N° 1 y N°2 de la propuesta planteada en este proyecto (Ver capítulo VI), se aplicó para todos los renglones del grupo 1 de presentación de forma farmacéutica (Ver

Anexo N°2). Se presentó a los comisionados y al personal de la Comisión de Medicamentos los resultados, propuestas y aplicaciones de este proyecto (Ver Anexo N° 3); adicionalmente durante este proyecto se colaboró con la Comisión de Medicamentos en las actividades técnicas cuando se así fue requerido (Ver Anexo N°4).

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

Al culminar este proyecto se logró definir y conocer las funciones y procedimientos de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social de Panamá, lo cual fue indispensable para la recopilación, evaluación de información y el desarrollo del trabajo en general.

En este proyecto, el primero en su clase, se identificaron limitaciones en la evaluación e interpretación de los conceptos de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos, como la falta de información en los 524 expediente de los productos analizados, se encontró que la descripción actual de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos no permite la aplicación de estos criterios en el sistema de adquisición de medicamentos de la institución.

Luego de evaluar la situación en la que se encuentra la institución, en cuanto a la incorporación y aplicación de los criterios de equivalencia terapéutica, se concluyó que es posible adecuar y actualizar la lista oficial de medicamentos, con la finalidad de facilitar la aplicación de estos criterios a su sistema de evaluación de medicamentos así como a su sistema de compras.

Se desarrolló y planteó una propuesta para la implementación de los criterios de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos; se efectuó un ejercicio en donde se aplicó la propuesta planteada a los renglones del grupo 01 de formas farmacéuticas sólidas orales, gracias a este ejercicio se pudo demostrar que es posible la incorporación y aplicación de la propuesta planteada en este trabajo.

Finalmente podemos concluir que la propuesta planteada en este proyecto permite la incorporación de los criterios de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos en la Caja de Seguro Social, la cual ayudará a garantizar a toda la población asegurada el acceso de medicamentos de calidad, seguridad y eficacia garantizada.

CAPÍTULO VI

PROPUESTA

VI. PROPUESTA

La implementación de los criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica, precisa que la Caja de Seguro Social de Panamá realice modificaciones en su estructura de selección y utilización de medicamentos, dichas modificaciones permitirían que la Institución incorporare e implemente en su sistema estos criterios.

En base a los resultados de los análisis realizados presentamos la siguiente propuesta que toma en consideración cuatro aspectos fundamentales para la implementación de equivalencia terapéutica e intercambiabilidad de medicamentos.

Nº1: Descripción de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.

Tal como están descritos los renglones dificultan la incorporación de los criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica debido a que los mismos incluyen alternativas farmacéuticas y terapéuticas, las cuales por definición no podrían ser considerados medicamentos intercambiables entre sí, para efectos de la Ley 1.

A continuación presentamos los conceptos que deben ser tomados en consideración para la definición y modificación de la Lista Oficial de Medicamentos.

Es imprescindible manejar y utilizar correctamente los siguientes conceptos y definiciones:

MEDICAMENTO INTERCAMBIABLE:

De acuerdo a la Ley 1 del 10 de enero del 2001, medicamento intercambiable se define como: “Aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia”. La reglamentación de esta Ley, a través del decreto 6 de 2005, se establece que para certificar que un producto es intercambiable se debe

demostrar: equivalencia terapéutica; cumplir con BPF y la misma información en el etiquetado que el producto de referencia.

EQUIVALENTE TERAPÉUTICO:

Equivalente farmacéutico que, al ser administrado en la misma dosis, producirá similares efectos clínicos que el producto al que es equivalente. 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. (Ley 1 de Medicamentos, 2001)

EQUIVALENTE FARMACÉUTICO:

Medicamentos que contienen idénticas cantidades del mismo principio activo; es decir, la misma sal, éster, etc. (de la entidad terapéutica), en la misma forma de dosificación, pero no necesariamente con los mismos excipientes.

La introducción e implementación de conceptos de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica involucra comparar equivalentes farmacéuticos en cada renglón, los cuales, deben demostrar ser bioequivalentes para poder ser clasificados como equivalentes terapéuticos y posteriormente solicitar su certificación de intercambiabilidad.

En base a lo anterior se recomienda el siguiente modelo para la descripción de los renglones de la Lista Oficial de Medicamentos.

Principio Activo, Forma Química, Forma Farmacéutica de Dosificación, Concentración o Cantidad, Vía de Administración.

a. Principio Activo:

Medicamentos con diferentes formas químicas no son equivalentes farmacéuticos. Sugerimos indicar el nombre (de acuerdo a la DCI) de la sustancia o mezcla de sustancias activas incorporadas a la forma de dosificación. Lo anterior significa señalar la forma química del medicamento, es decir, la sal, éster, complejo, hidrato, solvato o molécula neutra de acuerdo a la formulación requerida o seleccionada.

b. Forma Farmacéutica de Dosificación:

Medicamentos con diferentes formas farmacéuticas de dosificación no son equivalentes farmacéuticos, por este motivo, se debe señalar únicamente una forma farmacéutica de dosificación que preferiblemente debe ser la del producto de referencia o del producto innovador.

Por otra parte es necesario armonizar los términos para describir la forma farmacéutica de dosificación, en algunos renglones se utiliza el término comprimidos y en otros casos tabletas, lo cual, puede representar una confusión ya que ambos son equivalentes.

c. Concentración o Cantidad:

En ocasiones se pudo observar rango de concentraciones en la descripción de los renglones, lo cual puede representar dificultades para establecer intercambiabilidad de medicamentos, se recomienda definir una concentración y no un rango de concentraciones.

d. Vía de Administración:

En este caso se ha observado que la vía de administración es señalada para aquellos casos en los que la vía de administración es distinta a la oral (parenteral por ejemplo).

Se recomienda incorporar a la descripción, la vía de administración en todos los casos incluyendo aquellos medicamentos de uso oral. De esta forma se pueden evitar posibles confusiones que pueden ocurrir entre tabletas orales, tabletas sublinguales, tabletas bucales masticables.

Nº2: Seleccionar una entidad terapéutica por renglón:

Se observó que algunos renglones incluyen diferentes entidades terapéuticas, se entiende que medicamentos que poseen diferentes entidades terapéuticas son alternativas terapéuticas⁷ las cuales, por definición no son considerados equivalentes farmacéuticos ni equivalentes terapéuticos para efecto de intercambiabilidad.

Por ejemplo:

El renglón 1-01-0511-41-03-01 describe Furosemida 40mg o Bumetanida 1 mg, comprimidos. Ambos son utilizados para la misma condición en pacientes hipertensos sin embargo, difieren sus dosis, perfil farmacocinético y perfil farmacodinámico es decir, no se trata de la misma entidad terapéutica, por lo que no se puede exigir que demuestre equivalencia terapéutica a través de los métodos recomendados en las normas internacionales; por definición tampoco son equivalentes farmacéuticos en consecuencia el concepto de intercambiabilidad establecido en la Ley 1 no podría aplicarse en este renglón.

La propuesta para renglones con este tipo de descripción, es la siguiente:

a. Crear renglones por separado para cada entidad terapéutica.

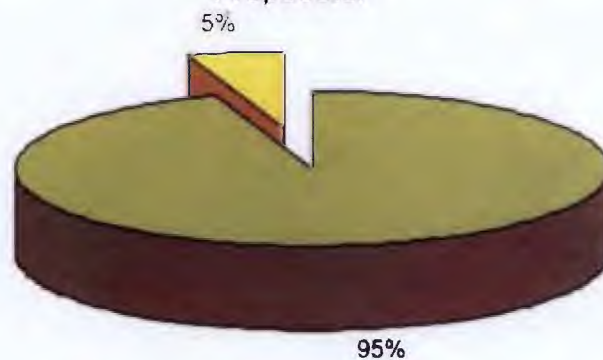
La descripción por separado de cada entidad terapéutica (siguiendo el modelo propuesto en la primera parte), permite aplicar los criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica. Sin embargo, es preciso justificar la necesidad (si es el caso) de mantener las diferentes entidades terapéuticas que describen los renglones actuales y que pertenecen a un mismo grupo farmacológico.

Si lo propuesto anteriormente se aplica en los 124 renglones que incluyen la muestra de este estudio y dos adicionales, se obtendrá un incremento de un

5.56% es decir, 7 renglones adicionales (133 renglones en total). Aún asumiendo que es necesario conservar todas las entidades terapéuticas que se describen en este tipo de renglones, en la siguiente gráfica observamos que el incremento (amarillo) no es tan alto como se esperaba.

Gráfica N°9

Incremento Porcentual de Renglones en la Lista Oficial de Medicamentos, Aplicando la Segunda Propuesta.*



Verde = Renglones Actuales

Amarillo = Incremento

*Aplicando la propuesta N°2 sección a: Creación de renglones por separado de cada entidad terapéutica.

- b. *Seleccionar la entidad terapéutica (en este caso Alternativas Terapéuticas) que presente mayores ventajas terapéuticas y económicas.***

Por definición la “Lista Oficial de Medicamentos es elaborada con la finalidad de atender los padecimientos más *frecuentes* de la población”²³. Por lo anterior recomendamos evaluar si se requiere más de una entidad terapéutica del mismo grupo farmacológico para el tratamiento de estos padecimientos.

En la Lista Oficial de Medicamentos²² se define y describe el proceso de selección de medicamentos señalando que:

La evaluación de solicitudes de inclusión de un medicamento se basa en criterios claramente definidos:

1.1. Eficacia Comprobada

1.2. Seguridad

1.3. Evitar duplicación innecesaria de alternativas terapéuticas.

1.4. Evitar duplicación innecesaria de alternativas farmacéuticas.

1.5. Relación costo / beneficio favorable”

Los procedimientos para realizar este análisis se encuentran claramente definidos en el artículo 3 del reglamento de selección de medicamentos de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social.

Corresponde al Pleno de la Comisión de Medicamentos seleccionar la entidad terapéutica que presenta mejores ventajas para el tratamiento medicamentoso de la enfermedad basado en los criterios establecidos. Sin embargo, es importante tomar en cuenta la experiencia documentada de los servicios médicos al realizar la evaluación y selección de las alternativas terapéuticas.

Nº3: Información técnica de los productos:

Los expedientes de los productos poseen poca información sobre las características fisicoquímicas y farmacéuticas. Esta información es necesaria para comprobar equivalencia farmacéutica con respecto al producto de referencia, por lo que debe adjuntarse al expediente.

a. Fórmula cuali-cuantitativa:

En este documento se indica claramente la forma química del medicamento (es decir del principio activo) y los excipientes. En el caso de las soluciones acuosas parenterales con esta información se evalúa la equivalencia terapéutica; para otras formas de dosificación la información de los excipientes puede ayudar a evaluar sospechas de reacciones adversas.

b. Descripción de la forma de dosificación:

En la certificación de registro sanitario se indica la forma de dosificación, en algunas ocasiones esta descripción no es completa, por ejemplo: el uso del término gragea puede indicar que se trata de una tableta de recubrimiento azucarado simple o recubrimiento entérico. En este caso una gragea de recubrimiento azucarado simple puede ser considerada como equivalente farmacéutico con una tableta no recubierta pero, la gragea con recubrimiento entérico es un producto de liberación modificada que no es equivalente a una tableta de liberación convencional, estas consideraciones aplican para las tabletas con recubrimiento pelificado.

Recomendamos:

Solicitar (a los fabricantes o representantes) en todos los casos la fórmula cuali-cuantitativa y la descripción de la forma de dosificación para determinar si el producto es de liberación convencional (inmediata) o de liberación modificada.

Nº4: Estrategias y otros aspectos relevantes:

Este punto incluye ciertas estrategias y algunos aspectos relevantes que no se enmarcan dentro de los puntos anteriores.

a. Actualizar la base de datos del Centro Institucional de Farmacovigilancia introduciendo criterios biofarmacéuticos en sus labores diarias.

En la actualidad los conceptos de farmacovigilancia orientan los análisis hacia los aspectos clínicos, para determinar y dar seguimiento a posibles problemas y reacciones adversas que puedan presentarse durante el uso de medicamentos. Esto puede observarse en la siguiente definición:

“La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos”²⁴

Por otra parte, la siguiente definición describe de forma más amplia el concepto: *“Farmacovigilancia es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, la detección, registro y evaluación de reacciones adversas a los medicamentos para la determinación de su frecuencia, gravedad y la relación de causalidad con la forma de dosificación de un medicamento, fórmula magistral o productos sanitarios, así como la monitorización de fallas terapéuticas y control de calidad del producto terminado en estanterías y valorar su significación clínica”²⁵*.

En base a lo anterior se ha realizado una clasificación de las reacciones adversas según su tipo, en las cuales se consideran aspectos técnicos, biofarmacéuticos y farmacocinéticos que pueden utilizarse en el análisis y evaluación de las notificaciones y que a su vez se relacionan con hallazgos

de reacciones adversas (suprabiodisponibilidad por ejemplo) o con la falta de eficacia terapéutica (problemas relacionados con la biodisponibilidad del fármaco).

Es importante mencionar que algunos de los procedimientos que se siguen en el análisis, que se aplica para determinar el tipo de reacciones adversas (específicamente aquellas clasificadas como reacciones adversas de tipo A), se toman en consideración aspectos técnicos farmacéuticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos que son manejados en conjunto con información clínica²⁶.

En muchos casos las consideraciones clínicas no representan una garantía para la detección de fallas relacionadas con problemas de biodisponibilidad de los medicamentos. Por ejemplo, es frecuente confundir una sub o sobre dosificación de un fármaco como digoxina, con los síntomas que se observan en el curso normal de una enfermedad cardiaca progresiva. En algunos casos la falla puede ser detectada como consecuencia de una reacción adversa grave (hospitalización, incapacidad y muerte).

Debido a las consideraciones mencionadas anteriormente, se hace necesario introducir y aplicar criterios biofarmacéuticos.

Con el fin de incorporar estos criterios, sería necesario realizar una caracterización biofarmacéutica y farmacocinética de los fármacos en estudio, algunas consideraciones que se pueden utilizar son las siguientes:

Característica Biofarmacéutica: (Ver SCB, pág. 16) Actualmente organismos internacionales como la FDA de Estados Unidos, la OMS y la EMEA, utilizan el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica para caracterizar los fármacos (basándose en su permeabilidad, solubilidad y velocidad de disolución), especialmente para formas farmacéuticas de

dosificación sólidas orales de liberación inmediata, identificando la probabilidad de presentar problemas relacionados con:

- ✓ ***Biodisponibilidad del fármaco:*** Según sus características y clasificación biofarmacéutica, se puede predecir su comportamiento de absorción a través de membranas biológicas y la velocidad de disolución del mismo, información útil para evaluar los posibles factores que pueden afectar la biodisponibilidad en cada caso específico. Permite determinar si la velocidad de disolución, solubilidad o permeabilidad del fármaco son factores limitantes para la absorción y por ende la biodisponibilidad.
- ✓ ***Factores técnicos de Formulación:*** en este punto lo que interesa es conocer todos los factores de formulación y del proceso de manufactura, que pueden incidir en la biodisponibilidad del producto, por ejemplo, el ácido acetil salicílico y fenobarbital incrementan su biodisponibilidad al reducir el tamaño de partícula, los procesos de granulación, incorporación de los excipientes, fuerza de compresión, condiciones de secado etc. son aspectos que pueden ser considerados en este punto.

Características Farmacéuticas: Forma de dosificación (Forma de liberación inmediata o retardada), fórmula cuali-cuantitativa, condiciones de almacenamiento.

Esta caracterización permite realizar análisis sobre problemas de fallas que pueden identificarse mediante el análisis de la fórmula cuali-cuantitativa del producto, por ejemplo: El sulfisoxazol incrementa su biodisponibilidad al agregar lauril sulfato de sodio (agente tensioactivo) a la formulación. Es muy probable que una formulación de Sulfisoxazol que no posea este agente presente falla terapéutica. Este tipo de

información puede ser consultada en la fórmula cuali-cuantitativa del producto.

Características Farmacocinéticas: Absorción, vida media de eliminación, unión a proteínas, aclaramiento plasmático, aclaramiento renal, margen terapéutico, ventana de absorción, indicación.

La absorción influye en la biodisponibilidad de fármacos por ejemplo, el Sumatriptan posee una baja biodisponibilidad debido a su pobre absorción (15%) y un gran metabolismo de primer paso, lo cual puede aclarar una posible confusión entre una falla terapéutica y las características farmacocinéticas del producto.

Estas características cobran especial interés en aquellos fármacos con formas farmacéuticas sólidas de administración oral, y sobre todo si se trata de fármacos que pertenecen al grupo de alto riesgo y que son utilizados en enfermedades críticas o graves.

El análisis de los reportes de sospecha de fallas farmacéuticas, podría enriquecerse con esta información, contenida en la documentación científica del fármaco la cual puede encontrarse descrita en los expedientes de la Comisión de Medicamentos. En este sentido, también es importante registrar información sobre la experiencia de uso de los diferentes medicamentos similares e innovadores.

b. Diseñar y aplicar estrategias y políticas que mejoren la tasa de notificación por parte del personal de salud.

Existen diferentes causas que originan la baja tasa de notificación existente por parte del personal de salud, entre ellas: falta de conocimiento del proceso, falta de ánimo, desconfianza en el proceso, temor ante demandas y cuestionamientos, intereses creados, vergüenza, pereza, etc.

Muchas veces se manejan premisas que cuestionan la eficacia y desempeño de un producto, sin embargo, no existen notificaciones ni investigaciones que sustenten la información que es difundida y manejada en los diferentes niveles de la sociedad, lo cual causa un gran impacto en la opinión de la población, y que trae como consecuencia una disminución del uso del producto y un rechazo por parte de los servicios médicos que no aceptan los productos. Esta situación afecta la inversión de la institución en productos que en un acto de compra son adjudicados, y que una vez dentro de la institución son rechazados basados en comentarios emitidos, y que en muchas ocasiones se convierten en cuantiosas pérdidas para la institución (miles y hasta millones de balboas).

La Ley 1, de Medicamentos y Otros Productos para la Salud Humana, establece claramente que el personal médico, científico y técnico, están obligados a informar inmediatamente a la autoridad de salud, sobre sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y fallas terapéuticas de los productos farmacéuticos que se comercialicen en Panamá.²⁷

Basado en este punto existen sanciones por incumplimiento de la Ley por lo que, la institución se verá obligada a fortalecer el Centro Institucional de Farmacovigilancia, con la prioridad de continuar con el trabajo, perfeccionar el trabajo objetivo y científico basado en documentación que justifique las acciones tomadas.

La institución necesita incentivar y crear conciencia en el personal de salud, para promover y aumentar la tasa notificaciones de sospechas de problemas relacionados con medicamentos. Es necesario contar, con un reglamento interno que norme este tema.

c. Docencia en General.

Existe desconocimiento y confusión en cuanto a los conceptos de bioequivalencia e intercambiabilidad de medicamentos; la comunidad farmacéutica, el equipo de salud y la sociedad debe conocer, identificarse e incorporarse con el manejo y significado de estos conceptos. Se deben dar a conocer los beneficios que se podrán cosechar a partir de la aplicación de estos criterios en todo el sistema de la institución.

Se recomienda realizar jornadas de actualización del personal directamente involucrado, los profesionales de salud deben prepararse para guiar y solucionar cualquier inquietud relacionada con este tema.

- ✓ Farmacéuticos
- ✓ Médicos
- ✓ Enfermeras
- ✓ Administradores
- ✓ Pacientes y usuarios del servicio

Los farmacéuticos deben orientar a los pacientes y al personal de salud, para se comprenda el significado de esta política y los beneficios que brinda la adecuación e incorporación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica en la institución.

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS CITADAS

VII. REFERENCIAS CITADAS


- 1 Barr, W.H., *Factors involved in the assessment of systemic or biologic availability of drug products*, Drug Information Bulletin, 3 (1): pág 27-44, 1969.
- 2 Azarnoff, D. L., Huffman, D.H., *Therapeutic Implications of Bioavailability*, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 16: 53-66, 1976.
- 3 Department of Health, Education, and welfare; Food and Drug Administration; Drugs Products *Bioequivalence Requeriments and In Vivo Bioavailability Procedures*; Federal Register, 21:320 Title 21, vol. 42, N°5, 1977
- 4 Strom, B.L., *Generic drug substitution revisited*. New England Journal of Medicine, 316: 1456-1462, 1987
- 5 Sabatini S, et al., *Drug substitution in trasplantation: a national kidney foudation white paper*. American Journal of Kidney Diseases 33: 389-397, 1999
- 6 Berrozpe, D. José, "Biofarmacia y Farmacocinética", vol. II, Biofarmacia, Editorial Síntesis, Madrid, pág. Cap. II y III, 19-73, 255 1998
- 7 USP DI: "Aproved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluation", Vol III, 24th Edition. 2004
- 8 Arias, T. "Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso". Organización Panamericana de la Salud, 1ra Edicion, pp 20-28, 147, 180, 1999
- 9 Estévez F. Carrizo, Estudios de Bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos, Revista médica Uruguay, Vol. 16 N°2, Septiembre2000; 16:133-143
- 10 FDA - Center for Drugs Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry; August 2000; Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System; URL <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fml.htm>; December 2004.
- 11 FIDA - Center for Drugs Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry; august 1997; Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; URL <http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>; December 2004.

- 12 Jennifer B. Dressman, In Vitro Dissolution Testing Methods for Oral Immediate Release Drugs Products Contain BSC Class 1 Drugs. Recommended Test Procedure For The International Pharmacopeia. World Health Organization 2003
- 13 ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA EN LAS AMÉRICAS. 42.º CONSEJO DIRECTIVO 82.ª SESIÓN DEL COMITÉ REGIONAL Washington, D.C., del 25 al 29 de septiembre de 2000.
- 14 Reglamento de la Comisión de Medicamentos. Caja de Seguro Social, Gaceta Oficial N° 20,326, Jueves 13 de Junio de 1985
- 15 Resolución N° 3750-88-J.D., de 2 de agosto de 1988. Gaceta Oficial N° 21,117, Viernes 19 de Agosto de 1988.
- 16 Resolución N° 6455-91-J.D. Caja de Seguro Social Panamá 17 de Octubre de 1991
- 17 Resolución 16,118-98-J.D. Caja de Seguro Social. Panamá, 4 de Junio de 1998.
- 18 Procedimiento del Equipo de Gestión de Calidad, Comisión de Medicamentos, Caja de Seguro Social.
- 19 Procedimiento para la Suspensión de Productos Deteriorados con Fallas Farmacéuticas o Terapéuticas y Trámite de Recuperación, N°62-01, Noviembre 2001, Caja de Seguro Social.
- 20 Procedimiento del Equipo Científico Técnico. Comisión de Medicamentos. Caja de Seguro Social.
- 21 Reglamento para la Selección de Medicamentos, Caja de Seguro Social de Panamá. Gaceta Oficial N° 25,105, viernes 30 de julio de 2004.
- 22 Lista Oficial de Medicamentos, . Comisión de Medicamentos, Caja Seguro Social, pag 11,14.
- 23 Reglamento de la Comisión de Medicamentos, Caja de Seguro Social. Resolución N°35,992-2004-J.D. (De 29 de Junio de 2004)
- 24 INVIMA. Boletín de Farmacovigilancia: Enero de 2004 URL <http://www.invima.gov.co/version1/farmacovigilancia/boletinenero2004.htm>. Noviembre de 2004

25. Dense G., Definiciones Farmacovigilancia; Mayo 1998; URL: <http://www.farmacovigilancia.com/grupo.htm>; Noviembre 2004.
26. Tu salud: Reacciones Adversas; año 2000; URL: <http://www.tusalud.com/medicamentos/>
27. Ley 1 de 10 de enero de 2001, sobre Medicamentos y Otros Productos para la Salud Humana. Capítulo V, artículo 60. Gaceta Oficial 24.218 del 12 de Enero de 2001.

ANEXOS


Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá

 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Aciclovir, cápsula o comprimido, 400mg	Aciclovir, tabletas 400mg, PO	
Amantadina clorhidrato, comprimido, 100mg	Amantadina sulfato / clorhidrato, tabletas 100mg, PO	Verificar el producto de referencia de FDA (clorhidrato), hay estudios que evidencian mejor perfil de RA con sulfato ver expediente, valorar.
Amiodarona clorhidrato, comprimido, 200mg *	Amiodarona clorhidrato, tabletas 200mg, PO	
Amitriptilina, cápsula o comprimido, 10mg	Amitriptilina clorhidrato, tabletas 10mg, PO	Solo registrado como tabletas
Amitriptilina, cápsula o comprimido, 25mg	Amitriptilina clorhidrato, tabletas 25mg, PO	Solo registrado como tabletas
Amlodipina, comprimido, 5mg	Amlodipina besilato, tableta 5mg, PO	Según producto de referencia FDA
Amoxicilina base o trihidratada, cápsula o comprimido, 500mg	Amoxicilina trihidratada, cápsula 500mg, PO	La mayoría de los productos registrados son cápsulas
Antiandrógeno no hormonal comprimido: Flutamida, 250mg o Nilutamida, 50mg*	Flutamida, tabletas 250mg, PO Nilutamida, tabletas 50mg*, PO	
Atenolol, tableta ranurada, 100mg	Atenolol, tableta ranurada 100mg, PO	
Azatioprina, comprimido, 50mg *	Azatioprina, tabletas 50mg *, PO	
Azitromicina, cápsula o comprimido, 500mg *	Azitromicina dihidrato, cápsula 500mg *, PO	
Biperideno clorhidrato, comprimido, 2mg	Biperideno clorhidrato, tabletas 2mg, PO	
Bloqueadores de los receptores Alfa 1 adrenérgicos: Terazosina, 2mg o Doxazosina, 2mg,	Terazosina clorhidrato, tabletas 2mg, PO Doxazosina maleato, tabletas 2mg, PO	
Bromocriptina, comprimido, 2.5mg	Bromocriptina mesilato, tabletas 5mg, PO	Ψ Hay tab. Recubiertas, cáp y cáp de Liberación gradual
Capecitabine 500mg, comprimido o cápsula	Capecitabine, tableta / cápsula 500mg, PO	Verificar con MINSA productos registrados
Captopril, comprimido, 25mg	Captopril, tableta 25mg, PO	
Carbamacepina, comprimido, 200mg	Carbamacepina, tabletas 200mg, PO	
Carvedilol, comprimido 6.25mg * (Adquisición Especial)	Carvedilol, tabletas 6.25mg * (Adquisición Especial), PO	
Cefalexina, cápsula o comprimido, 500mg	Cefalexina monohidrato, cápsula 500mg, PO	La mayoría de los productos registrados son cápsulas
Ciclofosfamida, comprimido, 50mg *	Ciclofosfamida, tabletas 50mg *, PO	Ψ Existen grageas y tabletas
Ciclosporina, cápsula con microemulsión, 100mg *	Ciclosporina, cápsula USP modificada 100mg *, PO	Propuesta basada en la descripción actual de este tipo de producto según FDA. Adjunto carta de FDA para Novartis.
Ciclosporina, cápsula con microemulsión, 25mg *	Ciclosporina, cápsula USP modificada 25mg *, PO	


ANEXO No 2

ATX


Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá

 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Ciprofloxacina, cápsula o comprimido, 500mg	Ciprofloxacina clorhidrato , tableta / cápsula 500mg, PO	La mayoría de los productos registrados son tabletas, pocos como cápsulas
Clarithromicina, cápsula o comprimido, 500mg *	Clarithromicina tableta / cápsula 500mg *, PO	La mayoría de los productos registrados son tabletas, solo 1 producto como cápsulas
Clindamicina, clorhidrato capsula o comprimido, 300mg	Clindamicina, clorhidrato capsula 300mg, PO	Registrado cápsulas, solo un producto en tabletas
Clorambucil, comprimido, 2mg	Clorambucil, tabletas 2mg, PO	
Cloranfenicol, cápsula o comprimido, 500mg	Cloranfenicol, capsula 500mg, PO	Registrado cápsulas
Clordiazepóxido, cápsula o gragea, 10mg	Clordiazepóxido clorhidrato , tabletas / capsulas 10mg, PO	Ψ Hay grageas, cápsulas y tab recubiertas
Clorpromacina, comprimido, 100mg	Clorpromacina, clorhidrato , tabletas 100mg, PO	
Clorpromacina, comprimido, 25mg	Clorpromacina, clorhidrato , tabletas 25mg, PO	Según producto de referencia FDA
Diazepam, comprimido, 5mg	Diazepam, tabletas 5mg, PO	
Dicloxacilina cápsula, 500mg	Dicloxacilina sódica , capsula 500mg, PO	Según producto de referencia FDA
Didanosina 400 mg, cápsula o comprimido	Didanosina, capsula 400 mg, PO	Hay mayor cantidad de productos son cápsulas, pocos son tabletas y tab masticables
Didanosina capsula o comprimido 100mg *	Didanosina, capsula / tabletas 100mg *, PO	Ψ Hay tab, cap, tab masticables, cap de lib prolong.
Digoxina comprimido, 0.25mg	Digoxina, tabletas 0.25mg, PO	También existen cápsulas
Diltiazem cápsula o comprimido, 180mg	Diltiazem clorhidrato , tabletas 180mg, PO	Ψ Se debe elegir la forma de dosificación más conveniente (hay tab de lib grad, recubiertas y cápsulas).
Diltiazem cápsula o comprimido, 60mg	Diltiazem clorhidrato de , tabletas, 60mg	Según producto de referencia FDA
Doxiciclina cápsula o comprimido, 100mg	Doxiciclina hclato , cápsula / tabletas 100mg, PO	En base a productos de referencia OMS y FDA. Existen tabletas y capsulas en igual cantidad.
Efavirenz cápsula o comprimido, 200mg *	Efavirenz, capsula 200mg *, PO	Solo registrado como cápsula
Enalapril comprimido, 20mg	Enalapril maleato , tabletas 20mg, PO	Según producto de referencia FDA
Ergotamina/cafeina, comprimido, 1mg/100mg	Ergotamina tartrato/cafeína , tabletas 1mg/100mg, PO	
Eritromicina (base, estearato o etilsuccinato) comprimido, 500mg	Eritromicina Seleccionar FQ, tabletas 500mg PO	Existe el etilsuccinato, estolato y la base.


Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intecambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá

 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Espiramicina cápsula o comprimido, 1.0-1.5 millones UI	Espiramicina, tabletas , 1.5 millones UI, PO	Solo registrado como tabletas de 1.5 millones
Espironolactona comprimido, 25mg	Espironolactona, tabletas 25mg, PO	
Estavudina cápsula o comprimido, 40mg *	Estavudina, capsula , 40mg *, PO	Solo registrado como cápsula
Etambutol comprimido, 400mg	Etambutol clorhidrato , tabletas 400mg, PO	Ψ Tabletás o grageas.
Fenitoína sódica, cápsula, 100mg	Correctamente Descrito, PO	
Fenobarbital comprimido, 32mg	Fenobarbital, tabletas , comprimido 32mg, PO	
Fenobarbital comprimido, 64mg	Fenobarbital, tabletas , comprimido 64mg, PO	
Fenoximetilpenicilina (sal cálcica o potásica) comprimido, 1.0-1.5 millones UI	Fenoximetilpenicilina potásica tabletas , 1.0-1.5 millones UI, PO	
Fibratos micronizados cápsula o comprimido: Fenofibrato 200-250mg	Fenofibrato, capsulas 200-250mg, PO	Analizar rango de concentración.
Fluconazol cápsula, 50mg	Fluconazol, cápsula 50mg, PO	Probablemente el innovador sea el único en tab.
Fluoxetina, cápsula o comprimido, 20 mg	Fluoxetina clorhidrato cápsula / tabletas 20 mg, PO	Ψ Hay tabletas, tab. Recub. Y cáp. Se debe elegir... FFD
Furosemida 40mg o Bumetanida 1mg, comprimido	Furosemida tabletas 40mg, PO Bumetanida, tabletas 1mg, PO	
Ganciclovir comprimido 250mg*	Ganciclovir, capsulas 250mg*, PO	Solo registrado cápsulas
Gliceril trinitrato (nitroglicerina) tableta sublingual, 0.4mg	Correctamente descrito, PO	
Halofluperidol, comprimido, 5mg	Halofluperidol (Haloperidol) tabletas 5mg, PO	Halofluperidol o haloperidol?
Hidralazina clorhidrato comprimido, 50mg	Hidralazina clorhidrato, tabletas 50mg, PO	
Hidroclorotiazida con triamtereno tableta ranurada, 25mg/50mg	Correctamente descrito, PO	
Hidroxycarbamida (Hidroxiurea) cápsula 500mg	Hidroxycarbamida (Hidroxiurea) cápsula 500mg, PO	
Hidroxicina, cápsula o comprimido, 25mg	Hidroxicina diclorhidrato, tabletas 25mg, PO	Hay una cápsula y las demás son tabletas.
Imatinib Mesilato 100 mg, cápsula	Imatinib Mesilato, capsula 100 mg, PO	Se propone cambiar el orden de la información
Imipramina, cápsula o comprimido, 10mg	Imipramina clorhidrato , tabletas 10mg, PO	Ψ Habletas, grageas, tab recubiertas
Indapamida comprimido de acción prolongada, 1.5mg	Indapamida, tabletas de acción prolongada 1.5mg, PO	

Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá


 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Indinavir sulfato cápsula o comprimido. 400mg *	Indinavir sulfato, capsula 400mg *, PO	Solo registrado como cápsula
Inhibidores de la 3 Hidroxi-3 metilglutaril Coenzima A reductasa(HMG-CoA), cápsula o comprimido. Atorvastatina. 10mg. o Fluvastatina. 20mg. o Simvastatina 10mg *	Atorvastatina calcica. Tabletas. 10mg	Verificar recubrimiento (hay recubiertas)
	Fluvastatina sódica, cápsulas 20 mg. PO	Hay cap de 20, 40 y tab. De lp 80 mg, solo reg. 1 solo producto.
	Simvastatina. tabletas 10mg. PO	Ψ Hay tab Recubiertas
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, comprimido Perindopril. 4mg. o Ramipril. 2.5mg	Perindopril erbumine, tabletas 4mg. PO	
	Ramipril, tabletas 2 5mg. PO	Las Cápsulas disponibles en el mercado son combinaciones de dos principios activos
Isoniazida comprimido. 100mg	Isoniazida, tabletas 100mg. PO	
Isosorbida dinitrato comprimido sublingual. 5mg	Isosorbida dinitrato tabletas sublingual 5mg. PO	
Isosorbida dinitrato comprimido. 10mg	Isosorbida dinitrato. tabletas 10mg. PO	
Isradipino cápsula. 5mg *	Correctamente descrito. PO	
Itraconazol cápsula o comprimido. 100mg*	Itraconazol. capsula 100mg*. PO	Solo registrado como cápsula
Lamivudina. cápsula o comprimido. 150mg *	Lamivudina, tabletas 150mg *, PO	Ψ Hay tabletas recubiertas (verificar recubrimiento) y tabletas
Lamotrigina. comprimido o comprimidos dispersables masticables. 100mg * (Adquisición Especial)	Lamotrigina. tabletas o tabletas dispersable masticables. 100mg * (Adquisición Especial). PO	Según información del producto de referencia las tabletas y tabletas dispersables masticables, son equivalentes en cuanto a grado y velocidad de absorción. Por lo tanto el renglón podría quedar como está descrito.
Leflunomida. comprimido. 20mg*	Leflunomida, tabletas 20mg*. PO	Ψ Verificar que el recubrimiento no afecte la liberación del Principio Activo.
Letrozol 2 5mg. comprimido	Letrozol, tabletas 2 5mg. PO	
Levodopa con carbidopa. 250mg/25mg. o Levodopa con benserazide. 200mg/50mg. comprimido.	Levodopa con carbidopa, tabletas 250mg/25mg. PO	
	Levodopa con benserazide clorhidrato. tabletas 200mg/50mg. PO	
Levofloxacina comprimido. 500mg *	Levofloxacina, tabletas 500mg *, PO	Ψ Hay tabletas recubiertas
Levomepromazina comprimido. 25mg	Levomepromazina maleato, tabletas 25mg. PO	
Litio carbonato. cápsula o comprimido. 300mg	Litio carbonato. cápsula / tabletas 300mg. PO	En la FFD del producto de referencia, verificar productos registrados en Panamá.

Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá


 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Lopinavir/Ritonavir, 133.3mg/33.3 mg, cápsula o comprimido	Lopinavir/Ritonavir, cápsula 133.3mg/33.3 mg, PO	FFD según producto de referencia FDA.
Loprazolam, comprimido, 2mg *	Loprazolam mesilato , tabletas 2mg *, PO	
Maprotilina clorhidrato, cápsula o comprimido, 25mg	Maprotilina clorhidrato, tabletas 25mg, PO	Ψ Hay tabletas recubiertas, verificar recubrimiento, la mayoría son grageas.
Medroxiprogesterona comprimido, 5mg	Medroxiprogesterona acetato , tabletas 5mg, PO	Ψ Hay tab. recubiertas, producto de referencia FDA y OMS es tabletas.
Megestrol acetato, comprimido, 40mg	Megestrol acetato, tabletas 40mg, PO	
Mefalano comprimido, 2mg	Mefalano, tabletas 2mg, PO	Ψ Recubiertas
Mercaptopurina comprimido, 50mg	Mercaptopurina, tabletas 50mg, PO	
Metildopa comprimido, 250mg	Metildopa, tabletas 250mg, PO	
Metilfenidato, comprimido, 10mg *	Metilfenidato clorhidrato , tabletas 10mg *, PO	Según producto de referencia FDA
Metotrexato comprimido, 2.5mg	Metotrexato sódico , tabletas 2.5mg, PO	Según producto de referencia FDA
Micofenolato mofetil, cápsula, 250mg *	Correctamente Descrito, PO	
Modulador hemorreológico, tipo Pentoxifilina, comprimido, 400mg *	Pentoxifilina, tabletas de liberación extendida 400mg *, PO	Producto de referencia de FDA es de liberación extendida.
Morfina sulfato, cápsula o comprimido, 15mg* <i>(Control Narcótico)</i>	Morfina sulfato, tabletas 15mg* <i>(Control Narcótico)</i> , PO	Solo registrado tabletas
Nelfinavir cápsula o comprimido, 250mg *	Nelfinavir mesilato , tabletas 250mg *, PO	Solo registrado tabletas
Nifedipina cápsula o comprimido, 10mg	Nifedipina, cápsula / tabletas 10mg, PO	Hay cap(17), tab(12), tab. Recubiertas(5) *ver tipo de recubrimiento", tab sublingual(1), tab p disolución(1), tab de Lgradual (2), cap blandas(2). FDA registra 3 productos de referencia una
Olanzapina comprimido, 10mg *	Olanzapina, tabletas 10mg *, PO	
Paracetamol (acetaminofen) comprimido, 500mg	Paracetamol (acetaminofen) tabletas 500mg, PO	
Paracetamol con codeína fosfato, comprimido, 300-325mg/30mg	Paracetamol con codeína fosfato, tabletas 300-325mg/30mg, PO	
Pirazinamida comprimido, 500mg	Pirazinamida, tabletas 500mg, PO	
Piridostigmina bromuro, gragea o comprimido, 60mg	Piridostigmina bromuro, tableta 60mg, PO	
Prazosina tableta ranurada, 2mg	Prazosina clorhidrato , tableta ranurada 2mg, PO	Según producto de referencia FDA

XDX

Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intercambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá

 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Procainamida clorhidrato cápsula o comprimido, 250mg	Procainamida clorhidrato, cápsula 250mg, PO	Solo existen registradas cápsulas
Procarbazina clorhidrato cápsula, 50mg	Correctamente descrito, PO	
Propranolol clorhidrato, comprimido, 10mg	Propranolol clorhidrato, tabletas 10mg, PO	
Propranolol clorhidrato, comprimido, 40mg	Propranolol clorhidrato, tabletas 40mg, PO	
Rifampicina 120mg con Isoniazida 50mg con Pirazinamida 300mg, cápsula o comprimido	Rifampicina, 120mg con Isoniazida, 50mg con Pirazinamida, 300mg, tabletas, PO	
Rifampicina cápsula o comprimido, 300mg	Rifampicina, cápsula 300mg, FO	El PA solo, aparece en cápsulas solamente
Rifampicina con Isoniazida, cápsula o comprimido, 150mg/100mg	Rifampicina con Isoniazida, tabletas 150mg/100mg, FO	Ψ Tabletas recubiertas y masticables
Ritonavir cápsula o comprimido, 100mg *	Ritonavir, cápsula 100mg *, PO	Solo aparece registrado cápsulas
Sulfadiazina comprimido, 500mg	Sulfadiazina tabletas 500mg, PO	
Sulpiride cápsula o comprimido , 200mg	Sulpiride, tabletas 50mg, PO	La recomendación se basa en que hay más tabletas que cápsulas registradas.
Sulpiride cápsula o comprimido , 50mg	Sulpiride, tabletas 200mg, PO	idem. Anterior
Tamoxifeno citrato equivalente a 20mg de tamoxifeno base, comprimido	Tamoxifeno citrato equivalente a 20mg base tabletas, PO	
Tioridazina clorhidrato, cápsula o comprimido, 100mg	Tioridazina clorhidrato, tabletas 100mg, PO	
Tioridazina clorhidrato, cápsula o comprimido, 25mg	Tioridazina clorhidrato, tabletas 25mg, PO	Ψ Tabletas, tabletas recubiertas, grageas, tabletas de liberación prolongada
Tramadol clorhidrato cápsula, 50mg	Correctamente descrito, PO	
Trifluoperazina, cápsula o comprimido, 1mg	Trifluoperazina clorhidrato , tableta 1mg, PO	Ψ Hay grageas, tab. Recubiertas y tab de liberación prolongada
Trifluoperazina, cápsula o comprimido, 5mg	Trifluoperazina clorhidrato , tableta 5mg, PO	Hay grageas, tab. Recubiertas y tab de liberación prolongada
Trihexifenidilo clorhidrato, comprimido, 5mg	Trihexifenidilo clorhidrato, tableta 5mg, PO	
Trimetazidina comprimido, 20mg *	Trimetazidina dihidroclo ruro, tabletas 20mg *, PO	Dicloruro base MINSA
Trimetoprin con sulfa (Cotrimoxazol), tableta ranurada, 160mg/800mg	Correctamente descrito, PO	

Propuesta para la Incorporación de Criterios de Equivalencia Terapéutica e Intecambiabilidad de Medicamentos CSS - Panamá

 Descripción actual del renglón en la LOM	Propuesta	Comentarios
Valpróico ácido sal sódica o magnésica, o Divalproato sódico (divalproex), cápsula o comprimido con capa entérica, 500mg	Valpróico ácido, tabletas 500mg, PO	Requiere mayor investigación sobre la forma química Valproato sódico, tabletas 500mg, Divalproato sódico, tabletas 500 mg Valproato mágnésico, tabletas 500 mg
Verapamilo clorhidrato comprimido, 80mg	Verapamilo clorhidrato, tabletas 80mg, PO	
Viloxazina, cápsula o comprimido, 50mg	Viloxazina clorhidrato, tabletas 50mg, PO	Ψ Solo aparece registrado tabletas
Zidovudina cápsula, 100mg *	Correctamente descrito, PO	
Zolpidem, comprimido, 10mg	Zolpidem tartrato, tabletas 10mg, PO	

Ψ El término gragea puede indicar que se trata de una **tableta de recubrimiento azucarado simple** o recubrimiento entérico. En este caso una gragea de recubrimiento azucarado simple puede ser considerada como equivalente farmacéutico con una tableta no recubierta pero, la gragea con recubrimiento entérico es un producto de liberación modificada que no es equivalente a una tableta de liberación convencional. Por tanto es necesario identificar si el recubrimiento de la tableta afecta la liberación del principio activo.

Color Azul: Cambios a Considerar por la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social de Panamá

Color Rojo: Cambios Realizados Aplicando la Propuesta Desarrollada en este proyecto

Celda Sombreada: Renglones que describen más de una Entidad Terapéutica, a estos renglones se le aplicó la parte N° 2 de la propuesta planteada.

ANEXO Nº 3
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y PROPUESTAS DEL PROYECTO A LA COMISIÓN DE MEDICAMENTOS



“Propuesta para la Implementación de los Criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá”.



“Propuesta para la Implementación de los Criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá”

Elaborado por
Lic. Erick Mendora
Estudiante de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas con énfasis en Biofarmacia y Farmacoclinica, Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá



Revisado por
Wilson A. Turner M. M.Sc
En Biofarmacia y Farmacoclinica
Profesor del Programa de Maestría, Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá

INTRODUCCIÓN:

- Reconocimiento a nivel internacional de la necesidad de la aplicación de criterios y requisitos que evidencien equivalencia e intercambiabilidad de medicamentos (OMS, OPS, FDA, EMEA, etc.)
- Desarrollo de normativas
- Guías Internacionales sobre Equivalencia Terapéutica
- La Ley 1 de 10 de enero de 2001.
- Es imprescindible que la Caja de Seguro Social de Panamá se prepare para la implementación de estos criterios.

OBJETIVOS GENERALES

- Elaborar una propuesta de implementación de los criterios de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica en la Caja de Seguro Social de Panamá
- Colaborar con la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social, estableciendo estrategias y políticas para la implementación y acogimiento de las disposiciones y requerimientos de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica

Objetivo Particular N°1

Conocer las funciones y responsabilidades de la Comisión de Medicamentos, y el sistema de trabajo de su grupo de apoyo.

- ☐ Revisión de documentos:
 - ✓ Reglamentos y manuales de la Comisión de Medicamentos.
 - ✓ Lista Oficial de Medicamentos
 - ✓ Expedientes de la Comisión de Medicamentos.
- ☐ Entrevistas con el personal.

Objetivo Particular N°2

Analizar los recursos disponibles para la evaluación e interpretación de los conceptos de intercambiabilidad y equivalencia terapéutica.

- ☐ Recopilación de la información técnica de productos en los grupos ATC seleccionados.
- ☐ Clasificación de la información encontrada de acuerdo con el confeccionado.

Selección de Sub-Grupos ATC

• Grupo 01 de presentación farmacéutica (formas farmacéuticas de dosificación sólidas orales; tabletas o cápsulas).

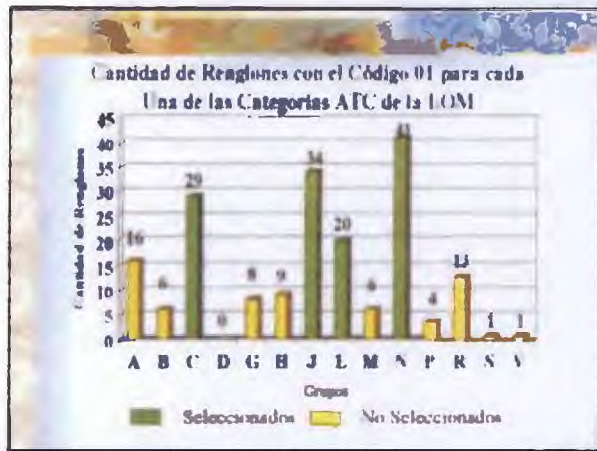
Grupos ATC utilizados en enfermedades graves, crónicas y de mayor incidencia según los siguientes criterios:

- ✓ Contienen medicamentos de margen estrecho (cardiovascular, antineoplásicos y agentes inmunológicos)
- ✓ Contienen medicamentos que han sido reportados con Fallas Terapéuticas (SNC, Cardiovascular)
- ✓ Contienen medicamentos de mayor uso (antibióticos)

Información de los Grupos Seleccionados de la Lista Oficial de Medicamentos

Código	Clase	Grupo ATC	N° de medicamentos	N° de fallas	Equivalencia Terapéutica
A	01	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	14	19	
1	02	Tabletas y Presentación de Cápsulas Sólidas	9	1	
2	03	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	20	16	100
3	04	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	9	9	
4	05	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	9	10	
5	06	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	9	9	
6	07	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	10	8	100
7	08	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	10	10	100
8	09	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	10	10	100
9	10	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	10	10	100
10	11	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	9	9	
11	12	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	11	11	
12	13	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	1	1	
13	14	Formas Farmacéuticas y Medicamentos	1	1	
TOTAL			144	107	100

• En este sistema se han incluido los medicamentos que se encuentran en el sistema de clasificación de la Lista Oficial de Medicamentos. Este sistema se actualiza con los cambios de medicamentos realizados durante el 2004.
 • En este punto se han incluido aquellos productos que cuentan con un registro terapéutico, es decir, que están autorizados para su uso en el país. Por ejemplo, los medicamentos que se encuentran en el extranjero pero que no están autorizados para su uso en el país.



Conclusiones del análisis de los Expedientes

- En 351 expedientes se encontraron estudios clínicos. Los cuales se distribuyen así:
 - Estudios de BD = 24 (5%)
 - Estudios de BE = 7 (1%)
 - Estudios PD = 69 (13%)
 - Estudios PK = 107 (20%)
 - Estudios Clínicos (pacientes) = 144 (27%)
- En 1 expediente se encontró perfiles de disolución.

Revisión de los Renglones

Con el propósito de facilitar la implementación de los requerimientos de Intercambialidad

Ley 1 de 2001

Equivalente Farmacéutico

- ◆ Mismo Ingrediente Activo
- ◆ Misma dosis (concentración)
- ◆ Misma forma de dosificación
- ◆ Misma ruta de administración
- ◆ **Pasa estándares de** compendio en cuanto a **pureza, potencia, identidad y calidad**

Registro Sanitario

BIOEQUIVALENCIA:

Condición que se da entre dos productos farmacéuticos, que son equivalentes farmacéuticos y que muestran una misma biodisponibilidad según una serie de criterios establecidos, de tal forma que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Ley 1 de 10 de Enero de 2001

EQUIVALENTE TERAPÉUTICO

Equivalente terapéutico. Equivalente farmacéutico que, al ser administrado en la misma dosis, producirá similares efectos clínicos que el producto al que es equivalente.

Ley 1 de 10 de Enero de 2001

Los productos son equivalentes terapéuticos si son **equivalentes** farmacéuticos y después de su administración en igual dosis mostrar sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, sean esencialmente los mismos, cuando son determinados por los estudios apropiados (bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in-vitro).

DMS, Quality Assurance of Pharmaceuticals 1991

MEDICAMENTOS INTERCAMBIABLES

MEDICAMENTO INTERCAMBIABLE: Aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia.

Ley 1 de 10 de Enero de 2001

Para certificar que un producto es intercambiable se debe demostrar:

- Evidencias de equivalencia terapéutica
 - Cumplir con BIM
 - Presentar el etiquetado que el producto de referencia
- Decreto 6 de 28 Febrero de 2005

Intercambiabilidad



Tal como están descritos los renglones dificultan la incorporación de estos criterios de Intercambiabilidad y Equivalencia Terapéutica.

Propuesta N°1:

Describir el renglón según el siguiente modelo:

Principio Activo, Forma Farmacéutica de Dosificación, Concentración o Cantidad y la Vía de Administración

Recomendaciones

1. Principio Activo
 - Nombre genérico de acuerdo a la DCI (USAN)
 - Forma química (sal, éster, hidrato/solvato etc)
2. Forma Farmacéutica de Dosificación:
 - Utilizar solo una FFD
 - Preferentemente utilizar FFD del innovador
 - Seleccionar la FFD del listado de medicamentos Registrados
 - Unificar Términos Técnicos (evita confusiones)
3. Concentración o Cantidad:
 - Definir una concentración y no un rango de concentración
4. Vía de Administración:
 - Señalar la vía de Administración

EJEMPLOS

PRINCIPIO ACTIVO

Descripción Actual	Descripción Propuesta
Haloperidol, comprimido, 5mg	Haloperidol (Haloperidol) tabletas, 5mg PO
Etosímetol comprimido, 400mg	Etosímetol clorhidrato, tabletas 400mg, PO

FORMA FARMACÉUTICA DE DOSIFICACIÓN

Descripción Actual	Descripción Propuesta
Clonazepam, capítulo o comprimido, 300mg	Clonazepam, tabletas / capítulos 300mg, PO
Clonazepam, capítulo o comprimido, 300mg	Clonazepam, capítulo 300mg, PO

EJEMPLOS

CONCENTRACIÓN O CANTIDAD

Descripción Actual	Descripción Propuesta
Espiramicina capítulo o comprimido, 1.0 - 1.5miligramos UI	Espiramicina, tabletas, 1.5miligramos UI (1%)

VIA DE ADMINISTRACIÓN (VER TODAS LAS ANTERIORES)

CASOS A CONSIDERAR

Actual	Propuesta	Observación
Etosímetol en capsula, clorhidrato o clorhidrato, comprimido 400mg	Etosímetol clorhidrato, PO, 400mg, PO	Con 500 mg clorhidrato a base, indicar el contenido clorhidrato y la base
Valproato sódico en tabletas o suspensiones, o desarrollo sódico (1) o sódico, capítulo o comprimido con capsula, 500mg	Valproato sódico tabletas 500mg, PO	Requiere mayor investigación con sobre la forma química Valproato sódico, tabletas 500mg, Desarrollo sódico, tabletas 500 mg Valproato sódico, tabletas 500 mg
Haloperidol capítulo o comprimido, 10mg	Haloperidol, capítulo o tabletas 10mg, PO	Hay cap(17), tab(12), tab Redu(bartaró) Ver tipo de redubartaró tab p(18) y tab p(18) y desarrollo(1), tab de L. gualter(2), cap b(18) y(2)

IMPACTO (Propuesta N°1)

Distribución Percentual de las Modificaciones a Renglones de la LOM Aplicando la Propuesta 1



Verde: Modificación de Renglones

Amarillo: Renglones sin modificaciones

Situación N°2

Algunos renglones incluyen diferentes **entidades terapéuticas** las cuales, por **definición** no pueden ser considerados equivalentes farmacéuticos ni equivalentes terapéuticos para efecto de intercambiabilidad.

Por ejemplo:

Inhibidores de la enzima 3-Hidroxi-metilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA), **capulas** o comprimidos: Atorvastatina, 10mg, o Fluvastatina, 40mg o Simvastatina 10mg

DEFINICIÓN DE ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Producto medicamentoso que contiene un principio activo diferente, pero de la misma clase farmacológica y terapéutica que otro producto. En teoría, una alternativa terapéutica debe producir un efecto terapéutico similar al otro producto cuando se administra una dosis terapéutica equivalente.

Clasificación de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Tomado de: OMS

Propuesta N°2

- 2.1 Crear renglones por separado para cada entidad terapéutica
- 2.2 Seleccionar la entidad que presente mayores ventajas terapéuticas y económicas

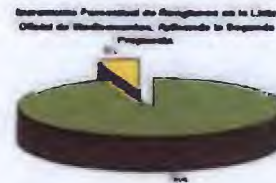
EJEMPLO (2 1)

Descripción Actual	Descripción Propuesta
Paracetamol 400mg o Diacetato de 1mg, comprimido	Paracetamol, tabletas 400mg, PO Diacetato de, tabletas 1mg, PO
Inhibidores de la 3 Hidroxi-3 metilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA), cápsula o comprimido: Atorvastatina, 10mg, o Fluvastatina, 20mg, o Simvastatina 10mg *	Atorvastatina calcica, tabletas 10mg, PO (hay recubiertas). Fluvastatina ácida cápsulas, 20mg, PO Simvastatina, tabletas 20mg, PO

Impacto:

➤ Incremento de un 6%

➤ 7 renglones adicionales (133 renglones en total)



Selección (2 2)

Los procedimientos para realizar este análisis se encuentran claramente definidos en el artículo 3 del reglamento de selección de medicamentos de la Comisión de Medicamentos de la Caja de Seguro Social.

LOME: Se define y describe el proceso evaluación de inclusión de medicamentos basado en:

Q1Eficacia Comprobada

Q2Seguridad

Q3Evitar duplicidad innecesaria de Alternativas Terapéuticas

Q4Evitar duplicidad innecesaria de Alternativas Farmacéuticas

Q5Relación Costo / Beneficio favorable



PROPUESTA N°3:

Adjuntar información técnica al expediente de los productos

Q1Fórmula Cualicuantitativa

Q2Descripción de la Forma de Dosificación

Recomendamos:

Solicitar (a los fabricantes o representantes) en todos los casos la fórmula cualicuantitativa y la descripción de la forma de dosificación, para determinar si el producto es de liberación convencional (inmediata) o de liberación modificada.

PROPUESTA N°4

Estrategias y Propuestas Adicionales

- ❑ *Actualizar la base de datos del Centro Institucional de Farmacovigilancia introduciendo criterios biofarmacéuticos.*
 - *Característica Biofarmacéutica: (Biodisponibilidad del fármaco, Factores técnicos de Formulación)*
 - *Características Farmacéuticas*
 - *Características Farmacocinéticas*
- ❑ *Diseñar y aplicar estrategias y políticas que mejoren la tasa de notificación por parte del personal de salud.*
 - *Docencia en General*



ANEJO Nº 4

PRESENTACIÓN SOBRE ASPECTOS TÉCNICOS RELACIONADOS AL FÁRMACO FENOFIBRATO; COLABORACIÓN A LA COMISIÓN DE MEDICAMENTOS

FENOFIBRATO

Elaborado por

Lic. Erick Montero

Estudiante de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas
con énfasis en Biofarmacia y Farmacocinética,
Facultad de Farmacia, Universidad de Panamá

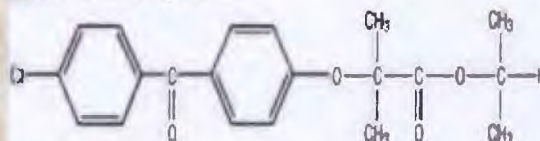
Revisado por

Vilma A. Turner M. M.Sc.

En Biofarmacia y Farmacocinética
Profesora del Programa de Maestría, Facultad de
Farmacia, Universidad de Panamá

Características Fisicoquímicas de Fenofibrato

■ Estructura Química:



Fórmula Química $C_{20}H_{21}O_4Cl$, peso molecular
360.83 g/mol.

Características de Fenofibrato



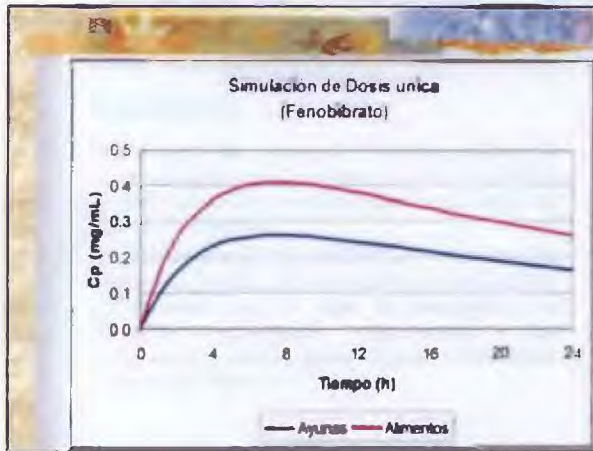
- Profármaco: Ácido Fenofibrato Metabolito activo de Fenofibrato.
- Insoluble en medio acuoso, por lo cual no puede ser administrado por vía intravenosa.
- Presencia de Lauril Sulfato de Sodio en la Fórmula cual cuantitativa

Farmacocinética

Fenofibrato se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal. Al ser administrado con alimentos aumenta su absorción en un 35%.

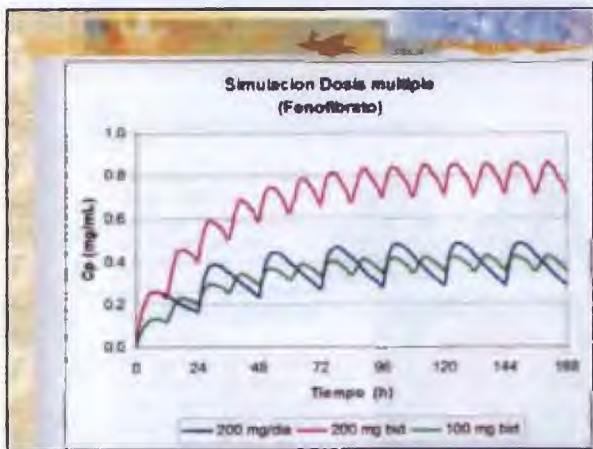
- El fenofibrato es hidrolizado por esterasas a ácido fenofibrato
- C_{max} de ácido fenofibrato ocurren entre 6 y 8 horas luego de su administración.
- Vida media de Eliminación 20 h
- El 99% se encuentra Unido a Proteínas Séricas.
- Aclaramiento: 1.1 L/h (18 ml./min.)





Farmacocinética

- Concentración en estado estacionario es alcanzada a los 5 días luego de su administración.
- No demuestra acumulación después de múltiples dosis.
- Experiencia Clínica con dos tipos de formulaciones: Micronizados y no micronizados, que han demostrado ser bioequivalentes.
- 67mg micronizados son BI: a 100mg no micronizados.
- 3 capsulas de 67mg micronizados son BI: a 200mg micronizados.



Farmacocinética

- Dosis máxima de 200 mg/día. (Criterio médico)
- La dosis se debe ajustar cuando sea necesario (pacientes con problemas renales 67mg/día).
- Existen evidencias que muestran comportamiento lineal con respecto a la dosis y potencia.

Análisis

- Los sistemas de entrega de liberación modificada están diseñados para producir un efecto sostenido similar a lo que se obtiene al utilizar una terapia de infusión intravenosa.
- Fármacos de muy baja solubilidad y velocidad de disolución, resultan en una absorción limitada por la disolución por lo tanto la formulación de liberación prolongada representaría una redundancia y además puede imponer limitaciones al sistema de liberación.

Análisis

- Evidentemente el comportamiento que caracteriza la molécula de fenofibrato, no le permite calificar para una formulación de liberación modificada.
- Su baja solubilidad acuosa, que limita su disolución, controla velocidad de absorción.
- Si eliminación lenta mantiene concentraciones relativamente constantes por periodos prolongados.

Recomendaciones

- Investigar la existencia de Fallos Terapéuticos
- Investigar la dosis y/o administración del fármaco
- Verificar las presentaciones de fenofibrato registradas en Panamá
- Definir el rango como: Fenofibrato, capsulas, Concentración (no colorar rango de concentraciones).



Referencias

1. The PDMP Electronic Library, PDMP Drug Interactions, and all data, documentation, and e-scripts therein are copyright © 2004 and published by Thomson PDR, Montvale, NJ. All rights reserved.
2. MSc. Vales Tamor, Agrupado del Curso de Farmacología, Módulos V, Formas de Liberación, 2004
3. GOLDBERG, AC, et al. Fenofibrate for the Treatment of Type IV and V Hyperlipoproteinemias: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter US Study. *Clinical Therapeutics*, 11, pp. 69-85, 1989
4. SIAKKI, A. I. A. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency and Related Disorders of Chylomicron Metabolism. In Stanbury J.R., et al (eds): *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th edition, McGraw Hill, 1983, Chap. 50, pp. 622-642.
5. BRIDGES, W.V., et al. Effects of Fenofibrate on Plasma Lipids: Double-Blind, Multicenter Study in Patients with Type IIIA or IIIB Hyperlipoproteinemia. *Arteriosclerosis*, 6, pp. 670-678, 1986.