

ESFORÇOS DE HARMONIZAÇÃO EM BIOEQUIVALÊNCIA

SITUAÇÃO ATUAL DOS PAÍSES LATINOAMERICANOS

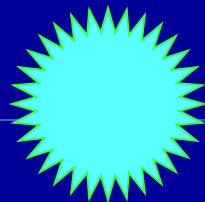
Sílvia Storpirtis



- **Professora Associada da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo**
- **Coordenadora do Comitê Técnico Temático de Equivalência Farmacêutica e Bioequivalência de Medicamentos da Farmacopéia Brasileira**
- **Consultora Técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA - Unidade de Avaliação de Estudos de Biodisponibilidade e Bioequivalência de Medicamentos (1.999 - 2.006)**
- **Membro do Grupo de Trabalho de Bioequivalência da Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica - Red PARF - OPS/OMS (2.000 - 2.006)**

O conteúdo desta apresentação é de responsabilidade da ministrante, assim como as interpretações e comentários sobre o tema.





- *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations – elaboração de guias relativos à qualidade de medicamentos.*
- *1.999 – Publicação do documento “Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: a Manual for a Drug Regulatory Authority”.*
- *9ª Conferência Internacional das Autoridades Regulatórias (ICDRA) – OMS é estimulada a elaborar guias para colaborar com a harmonização da regulamentação farmacêutica.*

**RED PANAMERICANA DE ARMONIZACIÓN DE LA
REGULAMENTACIÓN FARMACÉUTICA – PANDRH /
PARF**



Organización Panamericana de la Salud

PRIORIDAD:

- **GMP**
- **BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**
- **GCP**
- **PRODUCTOS FALSIFICADOS**





2.000 – GRUPO DE TRABALHO DE BIOEQUIVALÊNCIA (GT/BE) (RED PARF)

EUA : Justina Molzon - Coordenadora (FDA)

EUA: Lizzie Sanchez (FDA)

OPS: Rosário D'Alessio

ALIFAR: Silvia Giarcovich

Argentina: Ricardo Bolaños (ANMAT)

Brasil: Sílvia Storpirtis (FCF-USP e ANVISA)

Canadá: Conrad Pereira (Health Canadá)

Chile: Ana María Concha, Pamela Milla e Regina Pezoa (ISP)

Costa Rica: Lidiette Fonseca (INIFAR)

FIFARMA: Janeth Mora, Loreta Marquez

Jamaica: Eugenie Brown

Venezuela: Mara de Levy/Irene Gonçalves

University of Texas: Salomon Stavchansky

USP: Roger Williams/Vinod Shah

DEFINIÇÃO DA MISSÃO DO GT/BE

“Contribuir com a Harmonização de Critérios de Bioequivalência para a Promoção da Intercambialidade de Medicamentos nas Américas”

Estratégias regionais para implementação da BE: normas, guias, medicamentos de referência, recursos financeiros.



PLANO DE TRABALHO - GT/BE

- ***Análise da situação sobre a Bioequivalência nos países da região***
- ***Avaliação da realidade das ARN***
- ***Organização de seminários regionais sobre Bioequivalência e temas relacionados***



ATIVIDADES - GT/BE



- ***Elaboração de um diagnóstico sobre a situação dos países da região***
- ***Verificação da necessidade de capacitação de recursos humanos e de avanços na elaboração de normas sobre BD e BE***
- ***Em 2.000 - EUA, Canadá, México e Brasil - normas publicadas***

DESAFIOS PARA A HARMONIZAÇÃO EM BIOEQUIVALÊNCIA NA REGIÃO

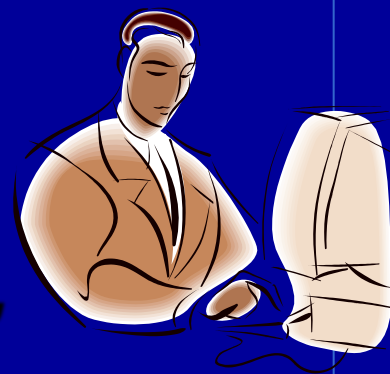
- ***Comparadores (referências regionais)***
- ***Fortalecimento das ARN***
- ***Programas de capacitação***
- ***Implementação de Centros de BE***
- ***Recursos financeiros***



ELABORAÇÃO DE DOCUMENTO

Documento com recomendações para a realização de estudos de BE, considerando as possibilidades de bioisenções e a necessidade de priorização dos estudos de acordo com o risco sanitário:

- Experiência da Argentina: alto, intermediário e baixo risco***



DOCUMENTOS DA OMS

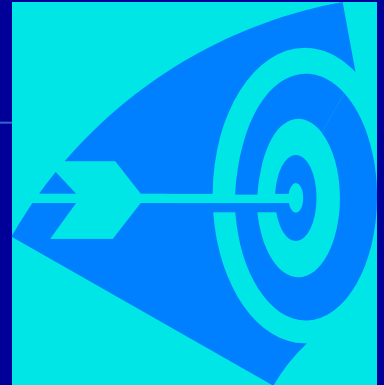
“Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability”

- Anexo 7 - WHO Technical Report Series, nº 937, 2.006

“Proposal to waive in vivo BE requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release solid oral dosage forms”

– Anexo 8 - WHO Technical Report Series, nº 937, 2.006

DECISÕES - GT/BE



1. Adotar os documentos da OMS.

2. Documento do GT/BE:

Estratégias para a implantação dos estudos de Bioequivalência, considerando a situação dos países da região.

DOCUMENTOS - GT/BE

www.paho.org

- ***Science based criteria for BE in vivo and in vitro, biowaivers and strategic framework for implementation - 2.008***
- ***Implementation of BE studies in the Americas Diagnostic II, 2.004***
- ***Diagnostic on Implementation of BE studies - I, 2.000***
- ***Educational Activities***

BA/BE Training Modules (FDA)

Module 1 BA/BE Approaches

Module 2

In Vitro Methods

In Vitro Dissolution

Biopharmaceutics
Classification
System

Module 3

In Vivo Methods

Clinical Trial Protocols

Assay Methods

Waiver of in vivo
BA/BE Studies

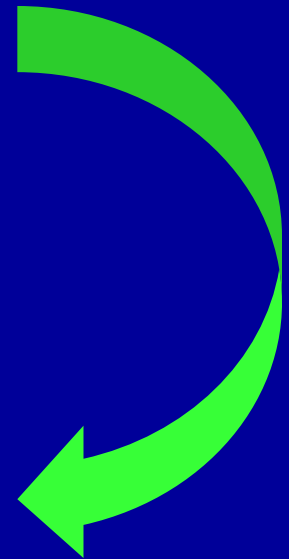
Module 4

Data Analysis
and Reporting

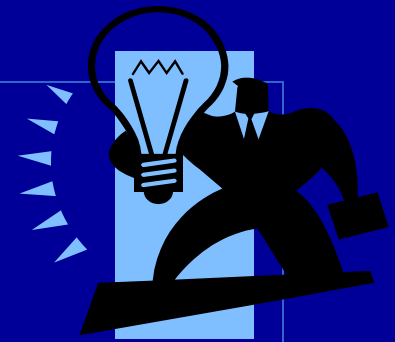
Statistical Analysis
(In vitro and In vivo)

Pharmacokinetic
and Statistical
Software

Report Format
(Written and Electronic)



SEMINÁRIOS



“Taller Regional de Biodisponibilidad y Bioequivalencia – Módulos 1 y 2”

1. CARACAS - VENEZUELA - 2.001

Facultad de Farmacia - Universidad Central de Venezuela

2. SAN JOSÉ - COSTA RICA - 2.002

Facultad de Farmacia - Universidad de Costa Rica

SEMINÁRIOS REGIONAIS NOS PAÍSES SEDE DAS REUNIÕES DO GT/BE

México, Guatemala, Panamá e Uruguai

**PAN AMERICAN NETWORK ON DRUG REGULATORY HARMONIZATION
WORKING GROUP ON BE**

**FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION OF EQUIVALENCE REQUIREMENTS
FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

Document approved in the V Conference for Drug Regulatory Harmonization

November 2008

EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA

PAHO-WHO (BE Working Group)

- ***PANDRH - Approved Document:***

***“Framework for
implementation
of Equivalence
Requirements
for Pharmaceutical
Products”***

***- V Conferencia
PANDRH - 2.008***

Contents

PRESENTATION	4
I. BACKGROUND OF PANDRH AND WG/BE	4
II. SCIENCE-BASED BE CRITERIA.....	7
1. Introduction	7
2. Suitable Methods to Assess Equivalence.....	8
3. Reporting of Results.....	8
4. Special Considerations Involving Clinical Trials	8
III. STRATEGIC FRAMEWORK FOR IMPLEMENTATION	10
1. Introduction	10
2. Risk-Based Selection Criteria for Prioritizing APIs Requiring In Vivo Equivalence Studies	11
3. Requirements of Bioequivalence Studies in Selected Countries.....	14
4. Model to determine weighted score for the decision-making.....	18
5. Decision Tree for Implementing Equivalence Studies in the Region.....	21
6. How to Select Comparator Products.....	23
7. Decision Tree for Selecting Comparator Products.....	25
IV. CONCLUSION.....	26
V. REFERENCES	27
ANNEX 1: COUNTRY CASES ON REGULATING EQUIVALENCE.....	29
ANNEX 2: MODEL OF FORMAT FOR REPORTING RESULTS.....	32

SITUAÇÃO MUNDIAL - 3 ABORDAGENS*

ESTADOS UNIDOS e CANADÁ

- REQUEREM DEMONSTRAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA (IN VIVO / IN VITRO) PARA REGISTRO DE MEDICAMENTOS NÃO INOVADORES (GENÉRICOS)

MÉXICO e BRASIL

- NORMA PARA REGISTRO DE GENÉRICOS
- REGISTRO DE SIMILARES NÃO INTERCAMBIÁVEIS

OUTROS PAÍSES

- NÃO DISPÕEM DE NORMA PARA GENÉRICOS
- ALGUNS EXIGEM BE OU DECLARAÇÃO DE INTERCAMBIALIDADE (IN VIVO ou IN VITRO)
- ALGUNS USAM O CONCEITO DE PAÍS DE REFERÊNCIA (PROCESSO ABREVIADO) - REGISTRO COMO SIMILAR

*** Giarcovich & Bolaños, 2010.**

SITUAÇÃO DOS PAÍSES LATINOAMERICANOS

- Argentina - Disp. N° 3185/1999 - ANMAT
- Brasil - Resolução N° 391/1999 - ANVISA - MS
- Chile - Res. N° 726 e 727/2005 - Ministério da Saúde
- Colômbia - Res. N° 1400/2001 - Ministério da Saúde
- Costa Rica - Dec. Pres. N° 32470-S/2005
- Cuba - Reg. N° 18-07 - Ministério da Saúde
- México - Norma - NOM-EM-003-SSA1-1998
- Panamá - Res. N° 081/2005 - Ministério da Saúde
- Uruguai - Dec. Pres. Intercambiabilidad - 2008
- Venezuela - Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (Jan 1999) e Res. N° 38.499/2006 - Ministério da Saúde
- Perú e Equador - Norma de Equivalência Terapêutica em avaliação pelo Ministério da Saúde

SITUAÇÃO DOS PAÍSES LATINOAMERICANOS

*Publicação de Normas relacionadas à
Bioequivalência - Equivalência Terapêutica*

1998

1999

2001

2005

2006

2007

2008



México

Cuba

Colômbia

Chile

Uruguai

Argentina

Costa Rica

Brasil

Venezuela

México

NORMA: NOM-EM-003-SSA1-1998*

Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998, Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar la intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos. Secretaría de Salud.

NORMA OFICIAL MEXICANA DE EMERGENCIA NOM-EM-003-SSA1-1998, MEDICAMENTOS GENERICOS INTERCAMBIABLES. CRITERIOS Y REQUISITOS DE LAS PRUEBAS PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD Y REQUISITOS A QUE DEBEN SUJETARSE LOS TERCEROS AUTORIZADOS.

JOSE IGNACIO CAMPILLO GARCIA, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario y Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3o., fracción XXII, 13, apartado A fracción I, 194, 221, 257, 258, 259, 260, fracción I, y 391 BIS de la Ley General de Salud; 3o., fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, III, XI y XVIII, 41, 48 y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 72, 73, 122 y 211 del Reglamento de Insumos para la Salud; 5o., apartado A fracción I, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 6o., fracción XVII, 20, fracciones II, IV y XVI, y 23, fracción IX, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

*** Não menciona Bioisencões.**

México - Etapas

1

*Estudos de BE
– apresentação
voluntária.*

MEDICAMENTOS
comercializados
com o nome
genérico e o
logo GI (genérico
intercambiável).

2

**Seguridade
Social -
requisito de
genéricos
intercambiáveis
(licitações).**

**O número de GI
aumentou de
maneira
importante.**

3

**As demais
instâncias de
Saúde se
somaram ao
requisito de
comprar GI.**

**Grande aumento
no número de
GI.**

México - alterações recentes

Atualização do registro a cada 5 anos

- Formas sólidas ou semisólidas: estudos de BE para a renovação do registro.

Logo GI

- Não existirá o logo GI - se assume que todos serão bioequivalentes no futuro.

Lista: Consejo de Salubridad Social

- Tipo de teste.
- Documentar a intercambialidade apenas com dissolução (cerca de 15).

Argentina

Disposición ANMAT n° 3185/99*

Disposición 3185/99. Apruébanse las recomendaciones técnicas contenidas en el documento "Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo".

Bs. As., 25/6/99

VISTO la Ley 24.766, el Decreto 150/92 modificado por los Decretos 1890/92 y 177/93, la Resolución Conjunta 988/92 (M.E. y O. y S.P.) y 748/92 (M.S. y A.S.), y el Expediente N° 1-47-11003/98-8 del registro de esta Administración Nacional y;

CONSIDERANDO:

Que las precitadas normas, y las disposiciones complementarias dictadas en su consecuencia, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la aprobación, registro y autorización de venta de las especialidades medicinales cuya elaboración, importación y comercialización en el país se desarrolla al amparo de los preceptos generales establecidos por la Ley 16.463.

Que quedó consolidado así un sistema fiscalizador de la actividad con el objetivo primario de garantizar que en la elaboración e importación de especialidades medicinales la eficacia, seguridad y calidad de los productos quedará plenamente certificada de acuerdo con estándares internacionales, mediante su registro ante la autoridad sanitaria nacional.

****Documento está focado nos estudios in vivo.***

ANMAT - Modelo Ponderado/Níveis de Risco (Alto, Intermediário e Baixo)



***OMS - Serie de
Informes
Técnicos N°
863, 1996.
Países
selecionados
foram:
Alemanha,
EE.UU, Canadá***

PAÍSES	DROGA	PUNTAJE	RIESGO
3	Carbamazepina	12	ALTO
	Ciclosporina		ALTO
3	Fenitoína	12	ALTO
3	Litio	12	ALTO
3	Teofilina	12	ALTO
3	Valproato	12	ALTO
3	Verapamilo	12	ALTO
2	Etosuximida	11	ALTO
2	Insulinas	11	ALTO
2	Quinidina	11	ALTO
2	Warfarina	11	ALTO

Inclusões: Piridostigmina (2000); ARV (2001); Isotretinoína (2002).

Argentina - Bioisenção

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

PRODUCTOS MEDICINALES

Disposición 758/2009

Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.

Bs. As., 23/2/2009

VISTO la Disposición (ANMAT) N° 3185/99, el Informe de OMS 937/2006 (Anexo 8), y el Expediente N° 1-47-1110-749-08-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica, y;

CONSIDERANDO:

Que los estudios de bioequivalencia en humanos han sido aceptados en los últimos 25 años como un requisito sobre el cual se basan las agencias regulatorias de medicamentos para establecer la equivalencia terapéutica de los productos farmacéuticos multifuentes con respecto a un producto de referencia.

Chile

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURÍDICA
AMSCH

**NORMA QUE DEFINE LOS CRITERIOS
DESTINADOS A ESTABLECER EQUIVALENCIA
TERAPEUTICA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
EN CHILE**

RESOL.EXENTA N° 727/05

Publicada en el Diario Oficial de 29.11.05

Chile



**INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPTO DE CONTROL NACIONAL/SUBDEPTO. DE SEGURIDAD/
SECCION DE BIOFARMACIA**

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01:

**Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto
de Referencia (R) para establecer Equivalencia
Terapéutica**

***Sección de Biofarmacia.
Subdepartamento de Seguridad
Departamento de Control Nacional
Instituto de Salud Pública de Chile
Año 2007***

Chile



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD
PÚBLICA DE CHILE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPTO DE CONTROL NACIONAL/SUBDEPTO. DE SEGURIDAD/
SECCION DE BIOFARMACIA

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02:

**Bioexención de los estudios de
Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer
Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas
Sólidas Orales**

*Sección de Biofarmacia.
Subdepartamento de Seguridad
Departamento de Control Nacional
Instituto de Salud Pública de Chile
Año 2007*

CHILE - FORMULÁRIOS ASSOCIADOS AOS GUIAS

- **FORMULARIO F-BIOF 1:** Solicitud de **certificación de centros** que realizan estudios de biodisponibilidad- bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de medicamentos.
- **FORMULARIO F-BIOF 02:** Solicitud de **autorización de protocolo** para realizar estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE) para establecer equivalencia terapéutica (EQT).
- **FORMULARIO F-BIOF 03:** **Requisitos de documentación e información de la etapa bioanalítica de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia (BD/BE)** para establecer equivalencia terapéutica (EQT).
- **FORMULARIO F-BIOF 04:** **Presentación de resultados de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia** para establecer equivalencia terapéutica (EQT)
- **Formulario F-BIOF 05:** Solicitud de **certificación de centros biofarmacéuticos** que realizan estudios in vitro para optar a una bioexención
- **FORMULARIO F-BIOF 06:** “Solicitud de **autorización de protocolo** de estudios in vitro para optar a bioexención de estudio de BE in vivo para demostrar equivalencia terapéutica (EQT)
- **FORMULARIO F-BIOF 07:** **Presentación de resultados de estudios in vitro** para optar a bioexención de estudios de be in vivo para demostrar equivalencia terapéutica (EQT)

Chile

CRONOGRAMA 2008

MAYO

JUNIO

JULIO

AGOSTO

15 mayo

Resolución ISP

Oficializa plazos para la exigencia de BE

19 mayo

Recepción solicitudes autorización centros (F-BIOF 01 & 04)

Recepción solicitud revisión resultados de estudios in vivo hechos en el extranjero (F-BIOF 03)

2 junio

Inicio verificación de centros de BE en Brasil

2 julio

Vigencia exigencia de estudio de BE

Solicitud de aprobación protocolos de estudios (productos que soliciten registro) (F-BIOF 02 & 05)

14 julio

Lista 4 productos de referencia adicionales para productos similares que entran al régimen de exigencia de estudios de BE

2 agosto

Plazo límite entrega de cronograma para estudios de BE in vitro o in vivo (productos con registro vigente)

**CHILE - LISTA DE P. A. - REALIZAR ESTUDOS
IN VIVO PARA DEMONSTRAR EQUIVALÊNCIA
TERAPÊUTICA**

1.- Carbamazepina	9.- Tamoxifeno
2.- Fenitoína	10.- Metrotexato
3.- Nifedipino	11.- Digoxina
4.- Tolbutamida	12.- Ciclosporina
5.- Ácido Valproico	13.- Verapamilo
6.- Lítio Carbonato	14.- Espironolactona
7.- Teofilina	15.- Dinitrato de Isosorbide
8.- Glibenclamida	16.- Etinilestradiol

CHILE - LISTA DE P. A. - REALIZAR ESTUDOS IN VITRO PARA DEMONSTRAR EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA

1.- Amilorida	10.-Dietilcarbamazina	19.-Metoclopramida
2.- Amoxicilina	11.- Doxiciclina	20.- Noretisterona
3.- Biperiden	12.- Eritromicina	21.- Pirazinamida
4.-Ciclofosfamida	13.- Fenoximetil penicilina	22.- Prometazina
5.-Clomifeno	14.- Isoniazida	23.- Propranolol
6.- Clomipramina	15.- Levamizol	24.- Quinina
7.- Cloxacillina Sódica	16.- Levodopa	25.-Salbutamol
8.-Dexametasona	17.-Levonorgestrel	26.-Benznidazol
9.- Diazepam	18.-Levotiroxina	27.-Clorfenamina

Chile: primeira publicação de medicamentos de referência (1 p.a. in vivo e 1 p.a. in vitro)

Instituto de Salud Pública

ESTABLECE FECHA DE VIGENCIA PARA LA EXIGENCIA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS MONODROGA QUE CONTIENEN CLORFENAMINA MALEATO Y CARBAMAZEPINA

(Resolución)

Núm. 3.225 exenta.- Santiago, 19 de mayo de 2008.-
Vistos:

- La necesidad de hacer operativa la norma de equivalencia terapéutica establecida en la resolución exenta 727/05 del MINSAL que dice relación con los criterios para establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.

- Los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo o in vitro, establecidos en la resolución exenta 726/05 del MINSAL.

- La necesidad de que en el país los medicamentos cumplan requisitos de calidad, eficacia y seguridad y de equivalencia terapéutica cuando corresponda para garantizar su intercambiabilidad.

Teniendo presente: La necesidad de establecer un cronograma para la aplicación de la exigencia de estudios de bioequivalencia a los productos arriba mencionados, lo dispuesto en el decreto supremo 1.876 de 1995 del Ministerio de Salud, DFL N° 1 de 2005 y el decreto supremo N° 56 de 24 de marzo de 2006, del Ministerio de Salud, dicto lo siguiente:

Resolución:

Primero: Establécese como fecha de inicio de la exigencia de estudios de bioequivalencia el día 2 de julio del 2008, a los productos farmacéuticos monodroga que contienen los principios activos Carbamazepina en potencias de 200 y 400 mg comprimidos de liberación convencional y Clorfenamina Maleato en potencia de 4 mg comprimidos de liberación convencional.

Segundo: Establécese como productos de referencia, "R", para los productos farmacéuticos señalados en el punto anterior, a los siguientes:

Tegretal® comprimidos 200 mg (Novartis Chile SA N° Registro F-1105/03) fabricado por Novartis Biociencias SA Brasil.
Tegretal® comprimidos 400 mg (Novartis Chile SA N° Registro F-4375/05) fabricado por Novartis Biociencias SA Brasil.
Clorprimeton® comprimidos de 4 mg (Schering Plough Cia. Ltda. N° Registro F-619/03) fabricado por Schering Plough SA Argentina.

Tercero: A contar de la fecha mencionada, esto es, el 2 de julio de 2008, todos los productos farmacéuticos que soliciten registro y que contengan los principios activos antes mencionados, deberán presentar los protocolos de los estudios de bioequivalencia respectivos.

Cuarto: Para los productos farmacéuticos con registro vigente, los interesados podrán entregar una propuesta de cronograma para la realización de sus estudios de bioequivalencia respectivos, durante el mes siguiente de la vigencia de esta resolución.

Sin perjuicio de lo anterior, establécese un plazo fatal de un año, a contar del 2 de julio de 2008, para la presentación del protocolo de estudios de bioequivalencia para los productos que contienen carbamazepina, y de 6 meses, a contar de la misma fecha, para los productos que contienen clorfenamina maleato.

Quinto: El registro de los productos farmacéuticos singularizados precedentemente, no podrá ser renovado si no

Se publica
Resolución
exenta
MINSAL

N° 3225/08
Diario Oficial
19/05/08

CHILE - MEDICAMENTOS PRÉ-QUALIFICADOS PELA OMS



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD



INSTITUTO DE SALUD
PÚBLICA DE CHILE

EJR/RPR/AAA

RECONÓCESE COMO PRODUCTOS
BIOEQUIVALENTES MONODROGA A LOS
MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL
LISTADO DE FÁRMACOS
PRECALIFICADOS POR LA OMS

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO

01.06.2009* 02803

WHO OMS Prequalification of Medicines Progra... en 中文

World Health Organization

Search

WHO reference number, "USFDA", "HCnda and EMEA Art 58"

Legend:
 "+" means combination product, both fixed-dose combination (co-formulated) and co-packaged product (i.e. co-b blister)
 [A+B] + C means A and B are in a fixed-dose formulation and C is co-packaged
 "*" refers to products approved by both WHO Prequalification Programme and US FDA
 USFDA¹ approved by US FDA; USFDA² tentatively approved by US FDA

WHO prequalified products only: [All](#) | [HIV/AIDS](#) | [Influenza](#) | [Malaria](#) | [Reproductive Health](#) | [Tuberculosis](#) Count: 244 | [Download as PDF](#)

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference no.	Date of PQ	Status
HIV	Abacavir	Tablets 300mg	GlaxoSmithKline	Ware, Herthfordshire, UK	Blister, 60	HA106	2002-Mar-20	
HIV	Abacavir	Oral solution 20mg/ml	GlaxoSmithKline	Mississauga, Ontario, Canada	HDPE bottle 240ml	HA107	2002-Mar-20	
HIV	Abacavir	Tablets 300mg	Ranbaxy Laboratories Ltd	Paonta Sahib, Himachal Pradesh, India	HDPE bottle 60; Blister 6 x 10	HA322	2008-Jul-25	
HIV	Abacavir	Tablets 300mg	Cipla Ltd	Patalganga, India	HDPE bottle 60	HA371*	2008-Apr-23	
HIV	Abacavir	Tablets 300mg	Matrix Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 60; Blister 6 x 10	HA393*	2008-Jul-25	
HIV	Abacavir (as sulfate)	Oral solution 20mg/ml	Cipla Ltd	Verna, Goa, India	HDPE bottle 100ml, 240ml	HA382	2009-Nov-11	
HIV	Abacavir (as sulfate)	Tablets 60mg	Matrix Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 60	HA435	2009-Oct-26	
HIV	Abacavir (as sulfate)+Lamivudine	Tablets 60mg+30mg	Matrix Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 30	HA456	2009-Oct-26	
HIV	Abacavir (as Sulfate)+Lamivudine+Zidovudine	Tablets 60mg+30mg+60mg	Matrix Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 60	HA436	2009-May-25	
HIV	Abacavir+Lamivudine+Zidovudine	Tablets 300mg+150mg+300mg	GlaxoSmithKline	Ware, Hertfordshire, UK	Blister 40, 60; HDPE bottle 60	HA111	2002-Mar-20	

Terminado

Inicio <http://apps.who.int/...> [Prequalification of Me...](#) ES 9:31

fr. don. J. am
21/12/08

602439
502892

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD 237
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURIDICA
SPJ/AMSCH/HMM/GRN

MODIFICA RESOLUCION N° 726/05, QUE
DETERMINA LAS LISTAS DE PRINCIPIOS

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD 237
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURIDICA
SPJ/AMSCH/HMM/GRN

MODIFICA RESOLUCION N° 726/05, QUE
DETERMINA LAS LISTAS DE PRINCIPIOS
ACTIVOS CONTENIDOS EN PRODUCTOS
FARMACEUTICOS QUE DEBEN
ESTABLECER EQUIVALENCIA
TERAPEUTICA MEDIANTE ESTUDIOS "IN
VIVO" O "IN VITRO".

N° 934 /

SANTIAGO, 2.6 DIC. 2008

1°.- Modifícase la Resolución N° 726 de 14 de
Noviembre de 2005, del Ministerio de Salud, que determina la Lista de Principios
Activos contenidos en Productos Farmacéuticos que deben establecer
equivalencia terapéutica mediante estudios "in vivo" o "in vitro", publicada en el
diario oficial del día 29 de noviembre de 2005, agregándose a la nómina de
principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben realizar
estudios comparativos de biodisponibilidad "IN VIVO" para demostrar equivalencia
terapéutica, los siguientes:

CHILE - Aumenta a lista de 43 para 63 p.a.

LISTADO RES 934 26 Dic 2008					
28	Abacabir	40	Efavirenz	52	Losartán
29	Acenocumarol	41	Enalapril	53	Metformina
30	Alprazolam	42	Estavudina	54	Micofenolato
31	Atazanavir	43	Fluoxetina	55	Nelfinavir
32	Atenolol	44	Fosampenavir	56	Neviparina
33	Atorvastatina	45	Furosemida	57	Omeprazol
34	Cefadroxilo	46	Hidroclorotiazida	58	Prednisona
35	Ciprofloxacino	47	Ibuprofeno	59	Ritonavir
36	Clonazepam	48	Imatinib	60	Saquinavir Mesilato
37	Darunavir	49	Indinavir	61	Tacrolimus
38	Diclofenaco	50	Ketoprofeno	62	Tenofovir Disoproxil
39	Didanosina	51	Lamivudina	63	Zidovudina

Chile - Capacidade atual para realização de estudos de Equivalência Terapêutica

Bioisenção

- *Praticamente todos os laboratórios nacionais tem Laboratórios de Desenvolvimento e Controle de Qualidade (acreditados).*
- *Não há laboratórios para estudos de permeabilidade*
- *Órgão regulador aceita informação da literatura científica para demonstração de permeabilidade*

Bioequivalência

Órgão regulador acreditou:

- *1 laboratório no Chile (universitário)*
- *2 laboratórios na Argentina*
- *Reconhece a acreditação ds ANVISA para os laboratórios do Brasil*

Chile - Medicamentos com ET (até maio 2010)

- ***Somente com Bioisenção - 8 medicamentos***
- ***Alguns comercializados com DCI e outros com nome de fantasia (comercial)***
- ***Calendário original não cumprido: demora nos processos de validação (produção).***
- ***Os logos para identificar os medicamentos intercambiáveis estão desenhados, mas falta definir como vão ser apresentados no envase.***

Uruguay

Decreto Presidencial nº 12/2007

PROMULGACION: 12 de enero de 2007
PUBLICACION: 22 de enero de 2007

Decreto N° 12/007 - "Intercambiabilidad de Medicamentos" Se aprueban las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia.

MINISTERIO DE SALUD PUBLICA

Montevideo, 12 de enero de 2007

VISTO: lo previsto en el [Artículo 264 de la Ley N° 17.930](#) de 19 de diciembre de 2005, lo establecido por el [Decreto N° 265/006](#) de 7 de agosto de 2006 y lo dispuesto por la Resolución del Grupo Mercado Común N° 23/995;

RESULTANDO: I) que las precitadas normas y demás disposiciones complementarias dictadas en consecuencia de éstas, constituyen el ordenamiento legal aplicable a la aprobación, registro y autorización de venta de las especialidades medicinales cuya elaboración, importación y

Uruguai

- *Considera o risco sanitário e o SCB para propor os requisitos para estabelecer a intercambialidade.*
- *Risco sanitário alto:
IN VIVO, independentemente da classificação biofarmacêutica do fármaco.*
- *Risco sanitário intermediário:
Classe IV - IN VIVO
Classes II e III - IN VIVO salvo bioisenções devidamente justificadas.
Classe I - Pode realizar estudo IN VITRO. Se não for possível demonstrar IN VITRO: Realizar o estudo IN VIVO.*

Uruguai

- *Risco sanitário baixo:*

Não será necessária a demonstração de intercambialidade independentemente da classificação biofarmacêutica do fármaco.

- *Centros:*

2 centros privados acreditados pelo Ministerio de Salud Pública

Universidad de la República (centro estatal – em processo)

- *Rotulagem:*

Envase secundário - "Medicamento Intercambiable"

Uruguai

Listado de los fármacos con prioridad a ser evaluados

PRINCIPIO ACTIVO	METODO
ACIDO VALPROICO Y SUS SALES	IN VIVO - IN VITRO
CARBAMAZEPINA	IN VIVO - IN VITRO
CICLOSPORINA	IN VIVO - IN VITRO
FENITOINA	IN VIVO - IN VITRO
OXCARBAZEPINA	IN VIVO - IN VITRO
ABACAVIR	IN VITRO
AMPRENAVIR	IN VIVO - IN VITRO(en estudio)
DIDANOSINA	IN VITRO
EFAVIRENZ	IN VIVO - IN VITRO
INDINAVIR	IN VIVO - IN VITRO
LAMIVUDINA	IN VITRO
LOPINAVIR + RITONAVIR	IN VIVO - IN VITRO
NELFINAVIR	IN VIVO - IN VITRO
NEVIRAPINA	IN VIVO - IN VITRO
RITONAVIR	IN VIVO - IN VITRO
SAQUINAVIR	IN VIVO - IN VITRO
STAVUDINA	IN VITRO
ZIDOVUDINA	IN VITRO

Colômbia

RESOLUCION 1400 24/08/2001

Por la cual se establece la Guía Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.

La Ministra de Salud, en ejercicio de sus atribuciones legales, especialmente. El Decreto-Ley 1152 de 1999 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995.

CONSIDERANDO:

Que el inciso primero del artículo 245 de la Ley 100 de 1993, dispuso la creación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima, cuyo objeto es la ejecución de las políticas en materia de vigilancia sanitaria y de control de calidad del productos en los que se incluyen los medicamentos; Que el literal ñ) del artículo 22 del Decreto 677 de 1995 exige a los interesados dentro del trámite de registros sanitarios de medicamentos la presentación de los resultados de los estudios de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia;

Colômbia

- **Artículo 2. Adoptar oficialmente la Guía de Biodisponibilidad o de Bioequivalencia recomendada por la Comisión Revisora del INVIMA (Marzo/ 2001).**
- **Artículo 3. Exigencia de Estudios de Biodisponibilidad Absoluta para:**
 - a) **Antineoplasicos**
 - b) **Anticoagulantes**
 - c) **Antiarrítmicos**
 - d) **Anticonvulsivantes**
 - e) **Antiparkinsonianos**
 - f) **Digitalicos**
 - g) **Inmunosupresores**
 - h) **Teofilina y sus Sales**
 - i) **Antiretrovirales**

Cuba

Regulación 16-99 - "Requerimientos para los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia".

CECMED, Ciudad de La Habana, 1.999.

Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen.

CECMED, 2.001 (estudios in vitro).

Cuba

Produtos de Referência

Anexo No. 1

Lista de Productos de Comparación para estudios de Bioequivalencia Publicada por la OMS

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía/Primer mercado
Albendazol	Tabletas chupables, 200 mg	Zentel	SmithKline Beecham/Francia
Clorhidrato de amilorida	Tabletas, 5 mg	Midamor	Merck Sharp & Dohme/Alemania
Aminofilina	Tabletas, 100 mg	Aminophyllin	BYK Gulden Lomberg/Alemania
Clorhidrato de amitriptilina	Tabletas, 25 mg	Elavil	Zeneca/EU
Amoxicilina	Cápsulas, 250, 500 mg	Amoxil	SmithKline Beecham/RU
Amoxicilina	Polvo para suspensión oral, 125 mg/5 mL	Amoxil	SmithKline Beecham/RU
Amoxicilina	Tabletas, 250 , 500 mg	Amoxil	SmithKline Beecham/RU
Atenolol	Tabletas 50, 100 mg	Tenomin	Zeneca/ EU
Sulfato de atropina	Colirio, 0,1%, 0,5%	Atropin	Ciba Visión (Novartis)/Suiza
Beznidazol	Tabletas 100 mg	Radail	Roche/Argentina
Clorhidrato de biperiden	Tabletas, 2 mg	Akeniton	Knoll/Alemania
Captopril	Tabletas	Capoten	Bristol-Meyers

Cuba

acta farmacéutica bonaerense - vol. 25 n° 3 - año 2006

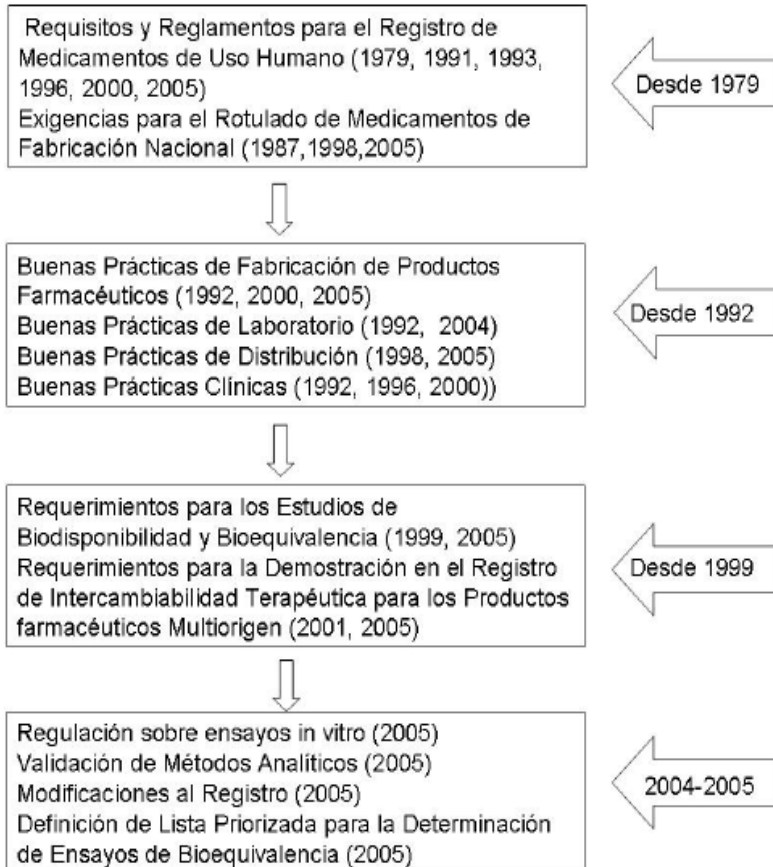


Figura 1. Acciones Reguladoras en Respaldo para la Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Genéricos. Enfoque Básico de Calidad.

Carbamazepina 200, tabletas	Lamivudina 150, cápsulas
Carbonato de Litio 250, tabletas	Metotrexato 2,5, tabletas
Ciclosporina 200, cápsulas	Tamoxifeno 20, tabletas
Ciclosporina A 100, tabletas	Teofilina 170, tabletas
Ciclosporina 25, tabletas	Valproato de Magnesio, tabletas
Didanosina 100, tabletas masticables	Valproato de sodio, tabletas
Digoxina 0,1, tabletas	Verapamilo 80, tabletas
Etambutol, tabletas	Warfarina sódica 2 y 10, tabletas
Fenitoína 50, tabletas masticables	Estavudina 40, cápsulas
Indinavir 200, cápsulas	Zidovudina 100, cápsulas

Tabla 3. Especialidades Farmacéuticas del Cuadro Básico de Medicamentos que Requieren Estudios de Bioequivalencia en Cuba.

Desde o ano 2004 se reconhece a potencialidade de aplicação do SCB para demonstrar Equivalência Terapêutica

Costa Rica

Decreto # 28466-S Febrero 2000

Lista de 7 principios activos que deberían haberse sometido a estudios de BE IN VIVO en el 2001

Decreto 32470-S Agosto 2005

Actualmente, está paralizada la aplicación de los estudios IN VIVO (Resolución de la Sala Constitucional que exige una Ley y no un Decreto Ejecutivo para la realización de estudios con seres humanos).

Costa Rica

Não há centros acreditados. Alguns estudos foram feitos pela Faculdade de Farmácia por interesse próprio dos laboratórios.

Atualmente são oferecidos os serviços para estudos in vitro (perfis de dissolução). Não está claro se vão aceitar estudos de Bioisenção.

Não está claro se vai haver identificação especial no envase.

Atualmente os medicamentos podem ser intercambiáveis somente se o médico autorizar.



Venezuela

- *14 de Agosto de 2006 - foi publicada na “Gaceta Oficial” a Resolução N° 38499 com a norma para estudos de BD e BE.*
- *Estabelece a obrigatoriedade dos estudos de BE para 43 p.a.*
- *Estabelece prazo para apresentar os estudos e para a elaboração do guia de funcionamento e certificação oficial dos centros especializados para realização dos estudos de BE.*

SITUAÇÃO DOS PAÍSES LATINOAMERICANOS

Regulamentação - MERCOSUL

Documento del Mercosur de octubre de 2009, en:

http://www.anmat.gov.ar/mercotur/pdf_files/01ag_coprosal/AGREGADO_XI_TOR_MERCOSUL_Estrategia_BDBE_dec09.pdf

TERMO DE REFERÊNCIA - Estratégia MERCOSUL para o tratamento dos temas de Bioisenção, Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência.

Fortalecimento das capacidades regulatórias em saúde dos Estados Partes do MERCOSUL.

GIARCOVICH, S.S.; BOLAÑOS, R. - South America and Pan American Health Organization. In: SHARGEL, L. & KANFER, I. - Generic Drug Product Development International Regulatory Requirements for Bioequivalence, Informa Healthcare, New York, cap. 9, p. 211 - 231, 2.010.

STORPIRTIS, S. - Biofarmacotécnica: Princípios de Biodisponibilidade, Bioequivalência, Equivalência Farmacêutica, Equivalência Terapêutica e Intercambialidade de Medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al. - Biofarmacotécnica - Coleção Ciências Farmacêuticas. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. Cap. 1, p. 3 - 11, 2.009.

EXERCÍCIOS

- 1. Quais foram os primeiros países latinoamericanos a elaborar normas relacionadas à bioequivalência?***
- 2. Quais foram as principais atividades relacionadas à harmonização dos critérios de bioequivalência nas Américas?***
- 3. Quais são as principais dificuldades para a implementação dos estudos de bioequivalência na América Latina?***