

**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

Organización Mundial de la Salud



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

EUA : Justina Molzon - Coordenadora (FDA)

EUA: Lizzie Sanchez (FDA)

OPS: Rosário D'Alessio

ALIFAR: Silvia Giacovich

Argentina: Ricardo Bolaños (ANMAT)

Brasil: Sílvia Storpirtis (FCF-USP - representando a 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

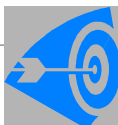
“Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability”

- 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



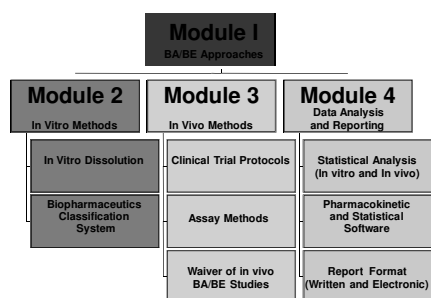
1. Adotar os documentos da OMS.

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)

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
Health
Organization**



**EQUIVALÊNCIA TERAPÊUTICA
PAHO-WHO (BE Working Group)**

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

• **PANDRH - Approved Document:**

“Framework for implementation of Equivalence Requirements for Pharmaceutical Products”

- V Conferência 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. Rule-Based Selection Criteria for Prioritizing APDs 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 11
	6. How to Select Comparator Products 11
	7. Decision Tree for Selecting Comparator Products 15
	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)

OUTROS PAÍSES

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

MÉXICO e BRASIL

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

* Giarcovich & Bolaños, 2010.

SITUAÇÃO DOS PAÍSES LATINOAMERICANOS

- **Argentina** - Disp. Nº 3185/1999 - ANMAT
- **Brasil** - Resolução Nº 391/1999 - ANVISA - MS
- **Chile** - Res. Nº 726 e 727/2005 - Ministério da Saúde
- **Colômbia** - Res. Nº 1400/2001 - Ministério da Saúde
- **Costa Rica** - Dec. Pres. Nº 32470-S/2005
- **Cuba** - Reg. Nº 18-07 - Ministério da Saúde
- **México** - Norma - NOM-EM-003-SSA1-1998
- **Panamá** - Res. Nº 081/2005 - Ministério da Saúde
- **Uruguai** - Dec. Pres. Intercambiabilidad - 2008
- **Venezuela** - Normas de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos (Jan 1999) e Res. Nº 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 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; 30., fracción XVIII, 13, apartado A fracción I, 154, 221, 227, 259, 260, fracción I y 381 BIS de la Ley General de Salud; 30., fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, II, XI y XVIII, 41, 48 y 62 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 72, 73, 122 y 211 del Reglamento de Insumos para la Salud; 50., apartado A fracción I, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 60., fracción XVIII, 20, fracciones II, IV y XVI, y 29, fracción IX, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; y

*** Não menciona Bioisencões.**

México - Etapas

1	2	3
Estudos de BE – apresentação voluntária. MEDICAMENTOS comercializados com o nome genérico e o logo GI (genérico intercambiável).	Seguridade Social - requisito de genéricos intercambiáveis (licitações). O número de GI aumentou de maneira importante.	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 intercambiabilidade apenas com dissolução (cerca de 15).

Argentina

Disposición ANMAT nº 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., 25/5/99

VISTO la Ley 24.766, el Decreto 150/92 modificando por los Decretos 1800/92 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-S 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 16.162.

Que quedó consensado 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 estudos in vivo.**

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

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

PAISES	DROGA	PUNTAJE	RIESGO
3	Carbamazepina	12	ALTO
	Ciclosporina		ALTO
3	Fenitoína	12	ALTO
3	Lítio	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° 3185/00, el Informe de OMS 237/2006 (Anexo 9), 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

REPÚBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
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/
SECCIÓN 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



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

GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02:

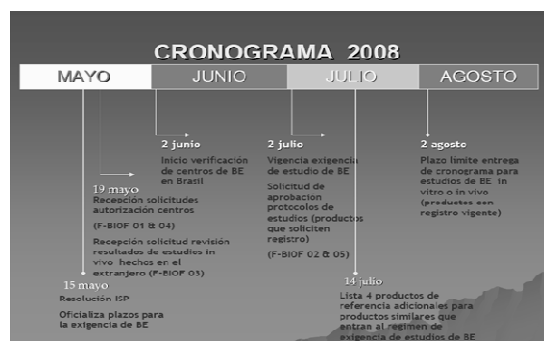
Bioexención de los estudios de
Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer
Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas
Sólidas Orales

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

CHILE - FORMULARIOS ASOCIADOS AOS GUÍAS

- **FORMULARIO F-BIOF 01:** 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



CHILE - LISTA DE P. A. - REALIZAR ESTUDIOS IN VIVO PARA DEMONSTRAR EQUIVALÊNCIA TERAPÉUTICA

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

CHILE - LISTA DE P. A. - REALIZAR ESTUDIOS IN VITRO PARA DEMONSTRAR EQUIVALÊNCIA TERAPÉUTICA

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.- Levamisol	24.- Quinina
7.- Cloxacilina 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 MONODRÓGA QUE CONTIENEN CLORFENIRAMINA MALEATO Y CUDAMAZETINA

(Resolución)

Núm. 3225 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, con día de vigencia con los criterios para establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile.
- Los productos activos contenidos en productos farmacéuticos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios in vivo e in vitro, establecidos en la resolución exenta 727/05 del MINSAL.
- La necesidad de que en el país los medicamentos cumplan requisitos de calidad, eficacia y seguridad y de equivalencia terapéutica cuando corresponde para garantizar su intercamalibilidad.

Textual de prelación: La necesidad de establecer un criterio 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: Establecer como fecha de inicio de la exigencia de estudios de bioequivalencia en Chile, a partir del 2008, a los productos farmacéuticos monodrógos que contengan los principios activos Clorfeniramina en potencia de 400 y 400 mg, con un grado de liberación controlada y Clorfeniramina en potencia de 4 mg, con un grado de liberación controlada.

Segundo: Establecer como productos de referencia:

- P1: para los productos farmacéuticos en el punto de vista de la calidad.
- Tiempralil comprimidos 400 mg Clorfeniramina Chile SA N° Registro P-1108-03) fabricado por Biocentria SA Brasil.
- Tiempralil comprimidos 400 mg Clorfeniramina Chile SA N° Registro P-4477-03) fabricado por Biocentria SA Brasil.
- Chestermex comprimidos 4 mg Clorfeniramina Chile SA N° Registro P-618-03) fabricado por Chestermex S.A. Argentina.

TERCERO: En caso de intercamalibilidad entre los productos de referencia y los productos farmacéuticos que soliciten registro y que cumplan los requisitos antes mencionados, deberá presentarse los protocolos de los estudios de bioequivalencia respectivos.

CUARTO: Para los productos farmacéuticos con registro vigente, los interesados podrán entregar una propuesta de conformidad para la realización de sus estudios de bioequivalencia respectiva, durante el plazo siguiente de la vigencia de esta resolución.

QUINTO: El registro de los productos farmacéuticos con intercamalibilidad, no podrá ser solicitado, si no

Se publica Resolución exenta MINSAL N° 3225/08 Diario Oficial 19/05/08

CHILE - MEDICAMENTOS PRÉ-QUALIFICADOS PELA OMS



EJIR/RP/11/AA



RECONÓCESE COMO PRODUCTOS
BIOEQUIVALENTES MONODRÓGA A LOS
MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL
LISTADO DE FÁRMACOS
PRÉ-QUALIFICADOS POR LA OMS

RESOLUCIÓN EXENTA N°

SANTIAGO

01.05.2009 02:503

World Health Organization

WHO PREQUALIFIED

Quality & Safety

Approved name

Active ingredient

ATC Classification

Information for applicants

Dissemination

Quality Control

Technical, regulatory and marketing

Press and media

Feedback

Comments

WHO prequalified products (WHO Prequalified Products) are those products that have been evaluated and approved by the WHO Prequalification Programme and are included in the WHO Prequalified Products List (WHO PQL).

WHO prequalified products only (WHO PQL) (Infectious Diseases) (Infectious Diseases) (Infectious Diseases)

Product name	ATC	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Package	Reference	Date of PQL	Status
Abacavir	N02BA01	Tablets 300mg	Ciba-Geigy (now, Novartis), CH	Basel, CH	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir	N02BA01	Oral solution 50mg/ml	Ciba-Geigy (now, Novartis), CH	Basel, CH	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir	N02BA01	Tablets 300mg	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir	N02BA01	Tablets 300mg	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir (as sulfate)	N02BA01	Oral solution 50mg/ml	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir (as sulfate)	N02BA01	Tablets 300mg	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir (as sulfate) + Zidovudine	N02BA01	Tablets 300mg/250mg	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir (as sulfate) + Zidovudine	N02BA01	Tablets 300mg/250mg	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active
Abacavir + Zidovudine	N02BA01	Tablets 300mg/250mg	Novartis, India	Novartis, India	1000 tablets/box	HA076	2002-Mar-23	Active

REPUBLICA DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD PUBLICA
DPTO. ASESORIA JURIDICA
SANTIAGO

MODIFICA RESOLUCION N° 726/06, 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, 26 DIC. 2008

Se modifica la Resolución N° 726 de 14 de Noviembre de 2006, del Ministerio de Salud, que determina a Listas de Principios Activos contenidos en medicamentos que deben establecer equivalencia terapéutica mediante estudios "in vivo" o "in vitro", publicada en el diario oficial del día 26 de noviembre de 2006, agregando a la norma de principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben realizar estudios comparativos de bioequivalencia terapéutica para demostrar equivalencia terapéutica, los siguientes:

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

LISTADO RES 934 26 Dic 2008			
28	Abacavir	40	Efavirenz
29	Acenocumarol	41	Enalapril
30	Alprazolam	42	Ertacuridina
31	Atazanavir	43	Fluoxetina
32	Atenolol	44	Fcsmenosavir
33	Atorvastatina	45	Furosemida
34	Cefadroxilo	46	Hidroclorotiazida
35	Ciprofloxacino	47	Ibuprofeno
36	Clonazepam	48	Imatinib
37	Darunavir	49	Indinavir
38	Diclofenaco	50	Ketoprofeno
39	Diclorosina	51	Lamivudina
52	Losartán	53	Metformina
54	Micofenolato	55	Nettaavir
56	Nevirapina	57	Omeprazol
58	Prednisona	59	Ritonavir
60	Sagunavir Mesilato	61	Tacrolimus
62	Tenofovir Disoproxil	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.**

Uruguai Decreto Presidencial nº 12/2007

PROMULGACION: 12 de enero de 2007
PUBLICACION: 23 de enero de 2007

Decreto Nº 12/007 - "Intercambiabilidad de Medicamentos" Se aprueban las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Montevideo, 12 de enero de 2007

VISTO: lo previsto en el Artículo 264 de la Ley Nº 17.539 de 19 de diciembre de 2005, lo establecido por el Decreto Nº 285/008 de 7 de agosto de 2006 y lo dispuesto por la Resolución de Grupo Mercado Común Nº 23/965;

RESULTANDO: I) que las precitadas normas y demás disposiciones complementarias dadas en consecuencia de estas, 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.**

42

Uruguai

- **Risco sanitário baixo:**
Não será necessária a demonstração de intercambiabilidade independentemente da classificação biofarmacêutica do fármaco.
- **Centros:**
2 centros privados acreditados pelo Ministério de Salud Pública
Universidad de la República (centro estatal – em processo)
- **Rotulagem:**
Envase secundário - "Medicamento Intercambiable"

Uruguai

PRINCIPIO ACTIVO	METODO
ACIDO VALPRICOY SUS SALES	IN VIVO - IN VITRO
CARBAMAZEPINA	IN VIVO - IN VITRO
CYCLOSPORINA	IN VIVO - IN VITRO
FENTONA	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

Listado de los fármacos con prioridad a ser evaluados

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 n) 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) Antineoplásicos b) Anticoagulantes
 - c) Antiarrítmicos d) Anticonvulsivantes
 - e) Antiparkinsonianos f) Digitálicos
 - 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 Produtos de Comparação para estudos de Bioequivalência Publicada por a OMS

DDI o Nome Comum	Forma de dose e fortaleza	Marca Comercial	Companhia/Primeiro mercado
Albendazol	Tabletas chupables, 200 mg	Zentel	SmithKline Beecham/Europa
Cloridrato de amilofina	Tabletas, 5 mg	Midamor	Merck Sharp & Dohme/Alemania
Amoxicilina	Tabletas, 100 mg	Amoxiphylin	HKK (Alemania)
Cloridrato de amiflofina	Tabletas, 25 mg	Elavil	Lombard/Suecia
Amoxicilina	Capsulas, 250, 500 mg	Amoxil	SmithKline Beecham/UK
Amoxicilina	Pólvora para suspensión oral, 125 mg/5 ml	Amoxil	SmithKline Beecham/UK
Amoxicilina	Tabletas, 250, 500 mg	Amoxil	SmithKline Beecham/UK
Alendrol	Tabletas 50, 100 mg	Tenomin	Zeneca/UK
Sulfato de atropina	Colírio, 0,1%, 0,5%	Atropin	Ciba Vision (Suiza)
Benzidazol	Tabletas 100 mg	Radial	Roche/Argentina
Cloridrato de biperiden	Tabletas, 2 mg	Akenton	Krull/Alemania
Captopril	Tabletas	Capoten	Bristol-Meyers

Cuba

Acta Farmacológica Internacional - vol. 24 n° 3 - año 2006

Requisitos y Reglamentos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (1979, 1991, 1995, 1998, 2000, 2004)
Exigencias para el Registro de Medicamentos de Fabricación Nacional (1987, 1998, 2005)

Desde 1979

Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (1982, 2000, 2005)
Buenas Prácticas de Laboratorio (1982, 2004)
Buenas Prácticas de Distribución (1998, 2005)
Buenas Prácticas Clínicas (1998, 1999, 2000)

Desde 1982

Requisitos para los Estudios de Bioequivalencia y Farmacovigilancia (1988, 2000)
Requisitos para la Denotación en el Registro de Farmacovigilancia Terapéutica para los Productos Farmacéuticos Medicinales (2001, 2005)

Desde 1988

Regulación sobre ensayos in vitro (2005)
Validación de Métodos Analíticos (2005)
Modificaciones al Registro (2005)
Definición de una Priorización para la Determinación de Estudios de Bioequivalencia (2005)

2004-2005

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

Carbamazepina 200, tabletas	Lamivudina 150, cápsulas
Carbonato de Litio 250, tabletas	Mefenámico 25, tabletas
Ciclosporina 200, cápsulas	Amoxicilina 20, tabletas
Ciclosporina A 100, tabletas	Tecilina 170, tabletas
Ciclosporina 25, tabletas	Valproato de Magnesio, tabletas
Difenosina 100, tabletas masticables	Valproato de sodio, tabletas
Digoxina 0.1, tabletas	Yerapemlo 80, tabletas
Etimbutol, tabletas	Warfarina sódica 2 y 10, tabletas
Fenitoína 50, abietas masticables	Estrovelina 40, cápsulas
Indinavir 200, cápsulas	Zidovudina 100, cápsulas

Tabla 1. 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 Bioequivalência.

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 Nº 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 Bioiseração, Equivalência Farmacêutica, Biodisponibilidade e Bioequivalência.

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

BIBLIOGRAFIA

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: Principios 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.