

**1<sup>er</sup> Congreso Argentino-Brasileño de  
Medicamentos Genéricos**

4 al 6 de Diciembre de 2002

**Intercambiabilidad de Medicamentos**

Silvia Susana Giarcovich

*Profesora Regular Adjunta del Departamento de  
Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de  
la UBA y Directora Técnica y Gerente de Estudios Clínicos  
de DIFFUCAP-EURAND SACIFI*

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

**“The topic of Bioequivalence has probably generated more meetings and produced more papers than any other single topic in pharmaceutical medicine.”**

Alwyn Pidgeon\*, (1996) “Bioequivalence and Generic Prescribing: an Industrial View”, J. Pharm. Pharmacol. 48: 11-16.

\* Biometrics Department, Pfizer Central Research, UK

## **Intercambiabilidad** (interpretación general e histórica):

Históricamente es un término aplicado a medicamentos no innovadores (MNI), e implica que éstos son de buena **calidad** y que pueden sustituir terapéuticamente, de forma **segura** y **eficaz**, a un medicamento Innovador o de Referencia.

En algunos países, la declaración de Intercambiabilidad es un requisito de registro de los MNI. Por ejemplo, en USA se emplea desde fines del 70 e implica que se ha demostrado **Equivalencia Terapéutica** entre el MNI (genérico) y el medicamento Innovador o de Referencia.

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

**Intercambiabilidad** (interpretación más nueva y específica):

*Switchability* refers to the setting in which a practitioner **transfers** a patient from one drug product to another. Under these circumstances, the prescriber and patient should be assured that the newly administered drug product will yield comparable safety and efficacy to that of the product for which it is being substituted (FDA, 1999).

*Prescribability* refers to the clinical setting in which a practitioner prescribes a drug product to a patient **for the first time**. In this setting, the prescriber relies on an understanding that the average performance of the drug product has been well characterized and relates in some definable way to the safety and efficacy information from clinical trials.

## **Conceptualmente, los criterios de registro se establecen para:**

- \* Garantizar eficacia, seguridad y calidad**

### **Eficacia:**

Capacidad de producir un efecto terapéutico beneficioso para la salud

### **Seguridad:**

Capacidad de no producir efectos adversos para la salud

### **Calidad:**

Condición de producción según las BPFyC (GMP) vigentes

## **En países de alta vigilancia sanitaria (E-S-C):**

Registro de:  
Productos Nuevos y Genéricos

## **En Argentina (E-S-C):**

Registro de (Dec. PEN 150/92):  
Productos Nuevos, Importados y Similares

**REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS:  
Medicamento Innovador**

**EFICACIA Y SEGURIDAD:**

*Estudios Preclínicos:*

Físico Químicos y en animales (Pk-Fd-Tox)

*Estudios Clínicos:*

Fases I, II y III

**CALIDAD: BPFyC**

**(Requisitos ~ en países de alta vigilancia sanitaria y en  
Argentina)**

**REGISTRO DE GENERICOS:  
Medicamentos no Innovadores**

**EFICACIA Y SEGURIDAD:**

*Demostración de Equivalencia Terapéutica con el  
Innovador*

Innovador: 20 años de protección



----- Genérico A

----- Genérico B

----- Genérico C

*In vivo o in vitro:* Se concluye Intercambiabilidad

**CALIDAD: BPFyC**

# Concepto de Bioequivalencia

(una demostración *in vivo* de ET):

Si dos medicamentos (EF o AF) producen curvas de Concentración Plasmática vs. Tiempo superponibles (velocidad y cantidad de droga absorbida no es estadísticamente diferente), los mismos serán Bioequivalentes y se estima que se comportarán como Equivalentes Terapéuticos.

## **Historia de Regulaciones BD/BE**

1977:

FDA promulgó regulaciones en el FR acerca de BD/BE.

1984:

USA Regulaciones para genéricos (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Bill).

1995:

Procedimientos de reconocimiento mutuo de la UE.

**¿Hay que demostrar EFICACIA Y SEGURIDAD (ET) para todos los productos genéricos? SI**

**¿Hay que realizar Estudios de BE (*in vivo*) para todos los productos genéricos? NO**

**¿Cuáles están exceptuados de estudios *in vivo*?**

- \* **Históricamente:** Parenterales, Soluciones (orales, óticas, oftálmicas, tópicas, nasales), gases, polvos para reconstituir soluciones.
- \* **Actualmente:** Biowaver + Listados

**¿Cómo se demuestra EFICACIA Y SEGURIDAD (ET) en estos casos? *In vitro***

**¿Hay que demostrar CALIDAD? SI**

## **Nuevas excepciones de estudios *in vivo* desde año 2000 en USA:**

***Productos orales de liberación inmediata que sean de rápida disolución y cuyo principio activo sea de Clase 1 (CBD)***

<i>Clase 1</i>	<i>Alta Solubilidad Alta Permeabilidad (RD)</i>
<i>Clase 2</i>	<i>Baja Solubilidad Alta Permeabilidad</i>
<i>Clase 3</i>	<i>Alta Solubilidad Baja Permeabilidad (RD)</i>
<i>Clase 4</i>	<i>Baja Solubilidad Baja Permeabilidad</i>

Amidon, GL, Lennernas, H, Shah, VP & Crison, JR (1995) “A theoretical basis for a BDC: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability” *Pharmaceutical Res.* 12: 413-420.

# **Waiver of *In Vivo* BA and BE Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a BCS (FDA, 2000):**

## ***Attachment A (Drug Permeability Class):***

<b>Antypirine</b>	<b>High</b>	<b>Amoxicillin</b>	<b>Low</b>
<b>Caffeine</b>	<b>High</b>	<b>Atenolol</b>	<b>Low</b>
<b>Carbamazepine</b>	<b>High</b>	<b>Furosemide</b>	<b>Low</b>
<b>Fluvastatin</b>	<b>High</b>	<b>Hydrochlorothiazide</b>	<b>Low</b>
<b>Ketoprofen</b>	<b>High</b>	<b>Mannitol</b>	<b>Low</b>
<b>Metoprolol</b>	<b>High</b>	<b>Alfa-Methyldopa</b>	<b>Low</b>
<b>Naproxen</b>	<b>High</b>	<b>Polyethylene glycol (400)</b>	<b>Low</b>
<b>Propranolol</b>	<b>High</b>	<b>Polyethyleneglycol (1000)</b>	<b>Low</b>
<b>Theophylline</b>	<b>High</b>	<b>Polyethyleneglycol (4000)</b>	<b>Low</b>
<b>Verapamil</b>	<b>High</b>	<b>Ranitidine</b>	<b>Low</b>

## Probables futuras excepciones en USA?

**25-27 Septiembre 2002:**

**AAPS Meetings & Education on BCS**

### *Objetivos:*

- \* *Revisar la experiencia (industria y autoridades) de aplicar la Guía de Agosto 2000 para registro.*
- \* *Posibilidad de predicción de BD/BE usando in vitro.*
- \* *Discutir temas en función de **extender las excepciones.***
- \* *Entregar un resumen a la FDA para revisar la Guía.*

# **Excepciones de estudios *in vivo*, año 2002, en Holanda** (lista positiva):

Drogas que no presentaron problemas de BE cuando se formularon en formas farmacéuticas convencionales para uso oral; por lo tanto, no se exigen estudios de BE para registro:

**Amoxicilina (Low Perm.)**

**Dextromethorphan**

**Diazepam**

**Doxycycline**

**Phenoxymethyl penicillin potassium**

**Flunarizine**

**Indomethacin**

**Isosorbide-5-mononitrate**

**Lorazepam**

**Lormetazepam**

**Metoprolol (High Perm.)**

**Naproxen (High Perm.)**

**Nitrazepam**

**Oxprenolol**

**Paracetamol**

**Pindolol**

**Piroxicam**

**Salbutamol**

**Temazepam**

**¿Cómo es en Argentina?**

**Registro de Medicamentos según Decreto 150/92:**

**Art. 3º: Similares**

**Art. 4º: Importados**

**Art. 5º: Nuevos** (nueva droga,  
dosificación, indicación, asociación,  
forma farmacéutica)

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

# **REGISTRO DE SIMILARES:**

## Medicamentos no Innovadores

### **EFICACIA Y SEGURIDAD:**

- \* Demostración de EF (AF).
- \* Demostración de ET (BE) para ARS.

**La Legislación actual está en concordancia con las Recomendaciones de las OPS/OMS generadas a través de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (RPARF).**

### **CALIDAD: BPFyC**

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

## Recomendaciones RPARF (OPS/OMS)

- 1) Garantizar **eficacia, seguridad y calidad** de genéricos.
- 2) Metodologías *in vivo* o *in vitro* que permitan determinar la bioequivalencia.
- 3) Definir los **productos de referencia en el país**.
- 4) Implementar **gradualmente** (según cada país).
- 5) Se incorpora el criterio de **alto riesgo sanitario** para la **priorización**.

## **En Argentina, 1999, se comenzó a armar el Listado de drogas que requieren Estudios de BE (s/ ars) y se fue ampliando:**

- \* **Disp. 3185/99:** Carbamacepina - Ciclosporina - Digoxina - Fenitoína - Fenobarbital - Inhibidores de la DC - Insulina - Levodopa - Litio - Oxcarbacepina - Quinidina - Teofilina - Tolbutamida - Valproato - Verapamilo - Warfarina
- \* **Res. 229/00:** Piridostigmina
- \* **Res. 40/01 y Disp. 3311/01:** Amprenavir - Delavirdina - Didanosina - Efavirenz - Indinavir - Nelfinavir - Nevirapina - Ritonavir - Saquinavir - Zidovudina
- \* **Disp. 2807/02:** Isotretinoína
- \* **Disp. 2807/02, Disp. 4290/02 y Disp. 5318/02:** Productos de Referencia.

# ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

## *Intercambiabilidad: Debilidades y Soluciones*

Innovador: 20 años de protección



----- Genérico A

----- Genérico B

----- Genérico C

### \* **Generalización:**

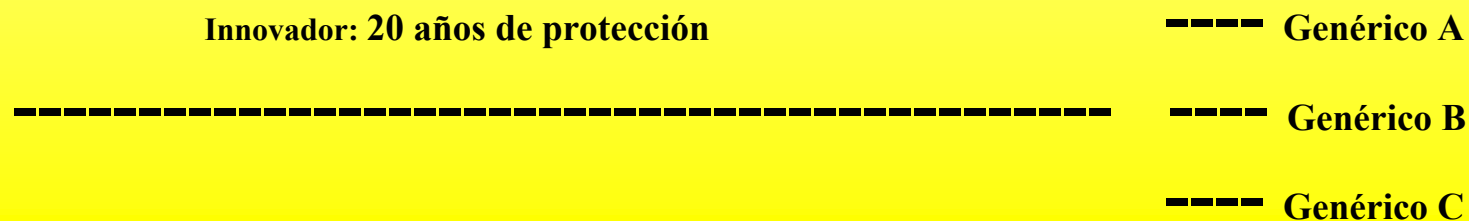
Se compara un Lote del Genérico con un Lote del Producto de Referencia (Innovador) y luego se extiende la conclusión de BE para todos los lotes del Genérico =>

**BPFyC (Disp. ANMAT No. 853/99 y Disp. ANMAT No. 6897/00).**

Disponibile en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

# ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

## *Intercambiabilidad: Debilidades y Soluciones (cont.)*



### \* **Sustitución entre Genéricos:**

Cada genérico se compara sólo con el Producto de Referencia (Innovador), no con cada genérico, pero luego se sustituyen entre sí (estadísticas FDA).

# IMPORTANCIA DE LAS BPFyC

- \* **Sin BPFyC el sistema no puede funcionar**, los estudios BE sólo serían un control biológico de calidad de un lote.
- \* **Argentina:** La Res 326/02 estableció que sólo los productos registrados en ANMAT (Disp. No. 853/99 y 6897/00) podrían ser sustituidos.
- \* **La falta de BPFyC pueden inducir a un error de concepto:** Atribuir una denuncia de falta de eficacia de un producto Similar al hecho de no haber sido declarado intercambiable cuando, en realidad, era de mala calidad, o sea, no era recetable (ausencia de BPFyC).

## **IMPORTANCIA DE LAS BPFyC (cont.)**

- \* Un medicamento de mala calidad nunca será intercambiable; pero tampoco será recetable.**
- \* Un medicamento intercambiable siempre será un medicamento recetable .**
- \* Un medicamento recetable puede no haber sido declarado intercambiable.**

## **INTERCAMBIABILIDAD RESTRINGIDA**

**Una vez que un medicamento genérico demuestra ser Bioequivalente con el Producto de Referencia, será automáticamente declarado Intercambiable.**

**Pero, ¿puede ser intercambiado libremente?**

**No siempre.**

## **INTERCAMBIABILIDAD RESTRINGIDA (cont.):**

- \* Colaizzi y Lowenthal, (1986): Drogas cardiovasculares (digoxina), agentes psicotrópicos (amitriptilina, clorpromazina y tioridazina) y anticonvulsivantes (como fenitoína)**
- \* McInnes, (1995): Anticonvulsivantes, Litio y antidepresivos.**
- \* “drugstore.com”: Fenitoína, carbamacepina, ácido valproico, digoxina, warfarina, litio, levotiroxina y teofilina.**

(Res 326/02 exceptuó a los productos de estrecho rango que estipule ANMAT de la posibilidad de reemplazo).

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

## **INTERCAMBIABILIDAD RESTRINGIDA (cont.):**

**www.medsafe.govt.nz: Hot Topics  
List of Non-Interchangeable Medicines  
(Recetables, no Intercambiables):**

- a. Generally considered Non-Interchangeable:**
- **Narrow Therapeutic Index** (anticonvulsivants, warfarin, antiarrhythmics, theophylline, isotretinoin, cyclosporin, thyroxine, etc)
  - **Not Pharmaceutically Equivalents** (TDS, creams, sup.)
  - **No method to establish BE** (some locally acting medicines)

## **INTERCAMBIABILIDAD RESTRINGIDA (cont.):**

### **www.medsafe.govt.nz: Hot Topics List of Non-Interchangeable Medicines (Recetables, no Intercambiables):**

- b. Gazeted as Non-Interchangeable (only clinical trial data/efficacy or fail to meet BE criteria but anyway registered)**
  - **Flutol vs. Eulexin (Flutamide)**
  - **Gemizol vs. Lopid (Gemfibrozil)**
  - **Precortisyl vs. Prednisolone (Prednisolone)**
  - **Controlled Drugs**

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

# **PARA QUE TODO EL SISTEMA FUNCIONE:**

## **EFICACIA - SEGURIDAD - CALIDAD**

- \* **Demostrar Equivalencia Terapéutica**  
*in vitro o in vivo*
- \* **BPFyC** (Disp. No. 853/99 y Disp. No. 6897/00)
- \* **BP Prescripción**
- \* **BP Distribución** (distribuidoras y droguerías)
- \* **BP Dispensación** (Nueva Responsabilidad Civil del farmacéutico, fuertemente legislado en USA)

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>

**\* [www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz): Hot Topics  
List of Interchangeable Multi-Source Medicines**

**Authority to substitute:**

- \* Pharmacists are only able to legally substitute generically equivalent medicines when they have authority from the prescriber.**
- \* Prescribers are reminded of the right of patients to know that this practice is being followed.**

# **NUESTROS “HOT TOPICS”**

- \* Genéricos y Similares.**
- \* Requerimientos de Registro.**
- \* Garantizar BPFyC en todo el país.**
- \* Priorización de estudios *in vivo*.**
- \* Productos de Referencia.**
- \* Intercambiabilidad restringida.**
- \* Prescripción.**
- \* Sustitución.**

## **Deberes/Responsabilidades de todos los Sectores:**

### **\* Autoridad Sanitaria:**

**Optimizar, tanto la Legislación como la Fiscalización y Control, para que todos los sectores involucrados cumplan sus responsabilidades (garantizar BPFyC).**

**Difundir masivamente el Sistema Nacional de Farmacovigilancia: [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar).**

## **Deberes/Responsabilidades de todos los Sectores:**

### **\* Laboratorios:**

**Colaborar en la accesibilidad al medicamento y continuar con la política de inversiones de la Industria, tanto en los Estudios para demostrar Equivalencia Terapéutica como en BPFyC, (garantía de calidad, obras civiles, profesionales entrenados, equipamiento).**

## **Deberes/Responsabilidades de todos los Sectores:**

### **\* Farmacéuticos:**

**A sus deberes de siempre (falsificados, productos vencidos, condición de venta autorizada, preparación de recetas magistrales y productos oficinales) se suma la responsabilidad de la sustitución: s/Res. 326/02 y Ley 25.649/02, el farm. debe suscribir la autorización de sustitución en la prescripción, disponibilidad de todas las opciones, igual pa-cc-ff (a veces hay distintas sales o distintas ff)-cantidad de unidades/envase, drogas de intercambiabilidad restringida, productos fabricados según estrictas normas de GC.**

## **Deberes/Responsabilidades de todos los Sectores:**

### **\* Médicos:**

**A las tradicionales responsabilidades éticas, se suma el conocimiento de la nueva legislación y de sus alcances y la toma de decisión para optimizar la prescripción (ej. costo tratamiento/día, drogas de intercambiabilidad restringida, productos fabricados según estrictas normas de GC, comunicación de eventos adversos (SNF), ineficacia, etc).**

## **Deberes/Responsabilidades de todos los Sectores:**

### **\* Pacientes:**

**Importancia de que los pacientes jueguen un papel activo, se informen, opinen, colaboren con el SNF, etc.**

**MUCHAS GRACIAS**

Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/>