

REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**REQUERIMIENTOS DE LA DEMOSTRACIÓN DE INTERCAMBIABILIDAD
TERAPÉUTICA PARA EL REGISTRO DE LOS PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS MULTIORIGEN**

1. GENERALIDADES

Los productos farmacéuticos multiorigen deben cumplir con los mismos patrones de calidad, seguridad y eficacia que el producto innovador y además, ya que surgen después de estar colocados en el mercado los primeros, requieren de las evidencias que demuestren que son clínicamente intercambiables, es decir, que pueden ser administrados en la terapéutica en sustitución de los innovadores con resultados similares.

La mayoría de los productos farmacéuticos con formas de dosis sólidas orales, requieren de la demostración de equivalencia terapéutica como parte de la documentación para su registro.

A solicitud de los países miembros, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló los lineamientos sobre este aspecto en 1996. Otras Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM) han desarrollado sus propios lineamientos como es el caso de México, o se han acogido a las publicadas por la OMS. Lo cierto es que en general, hoy en día es imposible que una ARM realice sus evaluaciones para el registro sin tomar en consideración los criterios de intercambiabilidad. De igual manera los investigadores y fabricantes para desarrollar y producir sus especialidades farmacéuticas tienen que estar conscientes de la regulaciones existentes y de su aplicación.

El objetivo de esta Regulación es suministrar una guía técnica para las ARM y para los productores de medicamentos y alertar sobre el hecho de que en ciertos casos, los fallos en el aseguramiento de la intercambiabilidad pueden ocasionar perjuicios a la salud y la seguridad de los pacientes.

Los lineamientos que aquí se describen, se refieren a los productos farmacéuticos dirigidos a ser equivalentes terapéuticamente y por lo tanto intercambiables y su interpretación no se relaciona ni los exime de las responsabilidades relacionadas con los derechos de la propiedad industrial o patentes.

Esta Regulación se aplica a los productos que se fabrican por diferentes fabricantes y que incluyen el mismo principio activo en la misma fortaleza.

Esta regulación no se aplica para los productos biológicos, biotecnológicos ni de la alta tecnología, entre los que se encuentran las vacunas y los hemoderivados, debido a que para los mismos la intercambiabilidad se establece sobre otro tipo de consideraciones.

Tampoco comprende en su alcance las formas de dosis nuevas, la liberación modificada o los que proponen una ruta de administración diferente, ya que en estos casos siempre se requieren los datos clínicos de respaldo.

El CECMED es responsable por igual de la calidad, seguridad y eficacia de todos los productos farmacéuticos que registra para su comercialización ya sean innovadores o multiorigen, nacionales o importados.

En 1999 se aprobó y puso en vigor en el país por el CECMED la regulación 18-99 " Requerimientos para los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia", en la que se establece como deben realizarse e informarse estos estudios in vivo que son los más utilizados para demostrar intercambiabilidad.

Tomando en consideración que la intercambiabilidad terapéutica de productos farmacéuticos se basa en demostraciones documentadas de patrones de calidad semejantes y en estudios de eficacia y seguridad, así como en procesos de producción que mantengan esa seguridad, son premisas indispensables para establecerla que se trate:

- € De productos registrados
- € De fabricantes y comercializadores con cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción y Distribución respectivamente
- € De rotulado e información para pacientes y profesionales de la salud aprobados por el CECMED

2. DEFINICIONES

Equivalencia Terapéutica: Es la equivalencia en la que se demuestra mediante estudios apropiados, que después de la administración a la misma dosis molar, dos productos farmacéuticos que son farmacéuticamente equivalentes, tienen efectos esencialmente iguales en cuanto a su seguridad y su eficacia.

Forma de dosis: Forma física que caracteriza al producto farmacéutico terminado, como por ejemplo cápsulas, tabletas jarabes, etc. Es sinónimo de forma farmacéutica.

Producto Genérico: Son los que contienen un mismo principio activo y se comercializan bajo la denominación común internacional o bajo una marca. Se fabrican por múltiples fabricantes y en muchas ocasiones no tienen la misma fortaleza ni la misma forma de dosis que el producto innovador. El nombre genérico en cambio se utiliza para denominar un principio activo que no está amparado por marca y coincide en general con la denominación común internacional de la sustancia.

Producto Farmacéutico Innovador: Es en general el que se registró por primera vez, por lo que usualmente corresponde a un ingrediente activo patentado y para el que se realizaron los estudios completos de calidad, seguridad y eficacia.

Nota: Para productos que han estado disponibles durante muchos años, no es posible identificar un producto farmacéutico innovador.

Producto Farmacéutico Intercambiable: Es un producto terapéuticamente equivalente a un producto de comparación o referencia.

Producto Farmacéutico Multiorigen: Son productos farmacéuticamente equivalentes que se fabrican por diferentes fabricantes en el mundo y que pueden o no ser equivalentes desde el punto de vista terapéutico.

Equivalencia Farmacéutica: Es la que se alcanza por dos productos farmacéuticos que presentan el mismo principio activo, en la misma forma de dosis, que cumplen con los mismos patrones de calidad o patrones comparables y que se administran por la misma vía.

Nota: La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente la equivalencia terapéutica, ya que las diferencias entre los excipientes y/o el proceso de producción, pueden ocasionar diferencias en el comportamiento del producto.

Producto de Referencia: Es un producto farmacéutico con el cual el nuevo producto se destina a ser intercambiable en la práctica clínica. Es en general el producto innovador y posee la demostración de su calidad, seguridad y eficacia. También puede ser el producto líder del mercado, cuando el innovador no está disponible para el cual también se han establecido y documentado estas características.

3. REQUERIMIENTOS DE LA DOCUMENTACIÓN DE REGISTRO PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS MULTIORIGEN

Los productos farmacéuticos multiorigen identificados en los Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano, vigentes con la categoría de novedad D y en ocasiones con la C, deben presentar para su registro en Cuba:

- € Parte I. Información Administrativa
- € Parte II. Información Químico - Farmacéutica y Biológica
- € Parte III. Información de Equivalencia Terapéutica

Las partes I y II cumplirán con lo establecido en los Requisitos y la parte III, se presentará de acuerdo con lo que en esta Regulación se establece.

Los estudios para la información de equivalencia pueden ser:

=> Estudios "In Vivo"

- Biodisponibilidad comparativa (Bioequivalencia)
- Estudios Farmacodinámicos Comparativos en humanos
- Estudios Clínicos Comparativos

=> Estudios "In Vitro"

- Perfiles de Disolución Comparativos

4. CUANDO SE REQUIEREN LOS ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA Y TIPOS DE ESTUDIOS

4.1 Casos en los que no se requieren estudios de equivalencia

En determinados casos puede considerarse evidente la equivalencia entre dos productos farmacéuticos y por ello no se requiere de la presentación de estudios para su demostración.

Para productos tales como formulaciones parenterales de compuestos altamente solubles en agua, la intercambiabilidad de asegura adecuadamente con la implementación de las Buenas Prácticas de Producción y la evidencia de conformidad con las especificaciones farmacopeicas relevantes.

Las situaciones en las cuales no es necesario presentar estudios de equivalencia para el registro de productos farmacéuticos multiorigen se relacionan en la siguiente Tabla:

Tabla No. 1

Situaciones en las que no es necesaria la demostración de equivalencia

Forma Farmacéutica	Condiciones para el principio activo	Condiciones para los Excipientes	Vía de Administración
Soluciones acuosas	Mismo en la misma concentración	Mismos en concentraciones comparables *	Parenteral
Soluciones	Mismo en la misma concentración	Ninguno que afecte el tránsito gastrointestinal o la absorción del principio activo *	Oral
Gas	-	-	-
Soluciones acuosas	Mismo en la misma concentración	Mismos en concentraciones comparables *	Ótica Oftálmica
Polvos para solución	Mismo en la misma concentración	Mismo en concentraciones comparables y ninguno que afecte el tracto gastrointestinal o la absorción del principio activo*	Parenteral Oral
Soluciones acuosas	Mismo en la misma concentración	Esencialmente los mismos en concentraciones comparables *	Tópica
Soluciones acuosas	Mismo en la misma concentración	Esencialmente los mismos en concentraciones comparables *	Inhalación o Atomización Nasal

* Corresponde al solicitante demostrar que los excipientes son esencialmente los mismos y en concentraciones comparables a los del producto de referencia. En caso de que esta información sobre el producto de referencia no pueda suministrarse y el CECMED no tenga acceso a ella, deben realizarse los ensayos in vivo correspondientes.

4.2 Casos en los que se requieren estudios de equivalencia in vivo.

En la mayoría de los productos farmacéuticos nominalmente equivalentes, incluyendo la mayoría de las formas de dosis orales, se debe realizar una demostración de la equivalencia terapéutica.

En la Tabla No. 2 se relacionan los casos en los que son necesarios estudios de equivalencia in vivo, así como el tipo de estudio que se requiere:

Tabla No. 2
Situaciones en las que es necesaria la demostración de equivalencia mediante
Estudios in vivo

Acción	Vía de Administración	Tipo de Liberación	Otras Características	Tipo de Estudio
Sistémica	Oral	Inmediata	<ul style="list-style-type: none"> • Indicadas en condiciones que requieren una respuesta terapéutica segura • Estrecha ventana terapéutica /margen de seguridad • Absorción variable o incompleta o ventana de absorción, farmacocinética no lineal, eliminación presistémica/ intenso efecto del metabolismo primer paso (>70 %) • Propiedades físico- químicas desfavorables: baja solubilidad, inestabilidad, modificaciones metaestables, pobre permeabilidad, etc. • Alta relación excipientes/principio(s) activo(s) ej. supositorios, parches transdérmicos. • Combinaciones a dosis fijas • Productos que no están en solución • Evidencias documentadas de problemas de biodisponibilidad relacionadas con el fármaco o fármacos de estructura química similar o formulaciones similares 	Bioequivalencia
Sistémica	No oral No parenteral	–	Supositorios, parches, productos transdérmicos	Bioequivalencia
Sistémica	–	–	Combinaciones a dosis fija	Bioequivalencia
No sistémica	Oral, nasal, oclusal, dérmico, rectal, vaginal	–	Productos que no están en solución	-Ensayos clínicos comparativos -Ensayos farmacodinámicos comparativos

Todos los estudios "In vivo" se realizarán siguiendo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas vigentes.

4.2.1 **Estudios farmacodinámicos.** Los estudios farmacodinámicos en humanos se requieren si las concentraciones del fármaco no se pueden usar como indicativos del punto final de la absorción. Se emplean en la demostración de eficacia y seguridad de un producto farmacéutico tópicos, por ejemplo en los que no se produce una absorción de la droga a la circulación sistémica.

Deben realizarse tan rigurosamente como los estudios de Bioequivalencia siguiendo las pautas establecidas en las "Buenas Prácticas Clínicas".

A continuación se relacionan los requerimientos a tener en cuenta cuando se planifican, conducen y evalúan los resultados de un estudio destinado a demostrar equivalencia por medio de mediciones farmacodinámicas de las respuestas a drogas:

- La respuesta que se mide, debe ser el efecto farmacológico o terapéutico para alcanzar la eficacia o la seguridad,
- La metodología tiene que estar validada en cuanto a su precisión, exactitud, reproducibilidad y especificidad.
- Ni el producto de ensayo ni el de referencia, deben producir una respuesta máxima en el curso del estudio, ya que esto pudiera hacer imposible distinguir las diferencias entre las formulaciones dadas en dosis que pueden dar efectos máximos o muy cercanos a los máximos. Como parte del diseño puede ser parte necesaria la investigación de la relación dosis / respuesta.
- La respuesta debe medirse cuantitativamente en condiciones de doble ciego y deben ser registradas sobre bases repetitivas para dar un registro de los eventos farmacodinámicos que son los sustitutos de las concentraciones plasmáticas. En los casos en los que tales mediciones no son factibles se pueden emplear registros de escalas visuales análogas. En otros ejemplos donde los datos se limitan a mediciones apropiadas cualitativas (categorizadas) pudieran requerirse análisis estadísticos especiales.
- Los no respondedores deben excluirse del estudio mediante tamizado previo. En el protocolo tienen que establecerse los criterios de los respondedores y los no respondedores.
- En los casos en que puede ocurrir un efecto placebo importante, deben realizarse comparaciones entre los productos farmacéuticos solamente por consideraciones a priori del efecto placebo en el diseño del estudio. Esto puede lograrse mediante la adición de una tercera fase con tratamiento placebo en el diseño del estudio.
- En el diseño del estudio tiene que considerarse la enfermedad predominante y su historia natural. Deben conocerse las condiciones de la reproducibilidad de la línea de base.
- Puede usarse un diseño cruzado. Donde no sea apropiado se debe seleccionar un diseño de grupo paralelo.

Los estudios en los cuales deben registrarse variables continuas, el curso en el tiempo de la intensidad de la acción del fármaco se debe describir en la misma forma que se hace para un estudio en el cual se miden las concentraciones de plasma y los parámetros se pueden derivar para describir el área bajo la curva efecto tiempo, la respuesta máxima y el tiempo en que ocurre la respuesta máxima.

Las consideraciones estadísticas para la evaluación de la salida del estudio son en principio, las mismas de los estudios de bioequivalencia. Sin embargo, debe realizarse una corrección para la no - linealidad potencial de la relación entre la dosis y el área bajo la curva efecto - tiempo sobre la base de la salida del estudio de rango de dosis como se mencionó antes. Sin embargo debe notarse que el rango de aceptación convencional como se aplica para la evaluación de bioequivalencia no es apropiado (demasiado largo) en la mayoría de los casos sino que debe definirse sobre la base de caso a caso y descrito en el protocolo.

4.2.2 Ensayos Clínicos.

Tienen que realizarse ensayos clínicos comparativos para demostrar equivalencia entre dos formulaciones cuando no es posible demostrar equivalencia "In vivo" mediante estudios de bioequivalencia porque los datos del perfil concentraciones plasmáticas/ tiempo no son adecuados y tampoco los ensayos farmacodinámicos son una herramienta apropiada por la falta de parámetros farmacodinámicos relevantes que puedan medirse.

Al realizar un estudio clínico para probar la equivalencia, aplican los mismos principios estadísticos que para los estudios de bioequivalencia.

No se detallan en esta Regulación las características de los ensayos de bioequivalencia ya que se aplica completamente lo establecido en la regulación precedente al respecto, a la que se hizo mención.

4.3 Casos en los que se requieren estudios de equivalencia in vitro.

En los siguientes casos se requiere como demostración de equivalencia la presentación de ensayos in vitro.

- Diferentes fortalezas de una formulación multiorigen de productos farmacéuticos de un mismo fabricante en el mismo lugar de fabricación en los que se cumplan las siguientes condiciones:
 - La composición cualitativa es la misma
 - La relación ingrediente activo /excipiente es esencialmente la misma
 - La fuerza mayor posee un adecuado estudio de equivalencia
 - La disponibilidad sistémica farmacocinética es lineal en el rango de dosis terapéutico
- Tanto el producto farmacéutico multiorigen como el de referencia se disuelven con rapidez, por lo que la equivalencia in vivo se puede inferir. (Más de 85% en 15 min.).

4.3.1 Características del estudio. Se requiere de la presentación de perfiles de disolución con no menos de 3 puntos de muestreo, realizado con el empleo de métodos que demuestren ser relevantes. Para cada tiempo de muestreo se reportarán los datos observados, los valores individuales, el rango y el coeficiente de variación (desviación estándar relativa).

5 SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE COMPARACIÓN O REFERENCIA

Para productos de Categoría de novedad C, conforme los requisitos vigentes el producto farmacéutico innovador debe ser el producto de referencia para los genéricos relacionados debido a que su calidad ha sido bien evaluada y su eficacia y seguridad han sido establecidas mediante ensayos clínicos y los esquemas de monitoreo post - comercialización. En el Anexo No. 1 se relacionan los productos innovadores que la OMS recomienda para la comparación en aquellos productos que se encuentran en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y que en el CECMED se aceptan con las condiciones anteriormente señaladas.

Para los productos que se utilizan históricamente en el país el producto de referencia debe ser el líder del mercado, ya que se ha venido administrando a la población y cualquier otro, más o menos biodisponible ocasionaría inconvenientes de ajuste de dosis y por ello no sería intercambiable.

En todos los casos se recomienda la consulta con el CECMED para la selección del producto de referencia.

6. CRITERIOS DE EVALUACIÓN

6.1 Una nueva formulación cuya biodisponibilidad está fuera del rango de aceptación cuando se compara con un producto farmacéutico existente es, por definición no intercambiable.

6.2 Una solicitud de registro para una formulación que ha demostrado menor biodisponibilidad que la de referencia, no se puede sobre la base de los aspectos

relativos a la eficacia.

6.3 Una solicitud de registro para una formulación que ha demostrado mayor biodisponibilidad no es intercambiable y se rechaza sobre la base de los aspectos relativos a la seguridad. Una nueva formulación con biodisponibilidad incrementada comparada con un producto farmacéutico existente se define como "suprabiodisponible" y las opciones para hacerla intercambiable en esta situación son:

- i) Reformulación de la forma de dosis, para ser bioequivalente con el producto farmacéutico existente, con lo que puede aceptarse como intercambiable con ese producto. Sin embargo esta solución puede que no sea ideal, dado que las formas de dosis de biodisponibilidad más baja tienden a ser variables en su comportamiento.
- ii) Puede aceptarse como una forma de dosis nueva, en este caso mejorada ya que contiene menor cantidad del principio activo y alcanza los mismos resultados terapéuticos, Esto, en general requiere ser respaldado por datos de ensayos clínicos. Tal producto farmacéutico no puede aceptarse como intercambiable con el producto farmacéutico existente y se convertiría normalmente en el producto de referencia para futuros productos farmacéuticos intercambiables. El nombre del nuevo producto farmacéutico debe ser tal que evite confusión con el (los) producto (s) farmacéuticos aprobados con anterioridad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano de la República de Cuba. CECMED, Ciudad de La Habana. 2000.
2. Regulación 16-99. "Requerimientos para los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia". CECMED, Ciudad de La Habana, 1999.
3. Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA1-1998. Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos de las pruebas para demostrar intercambiabilidad y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados". México DF. 1998.
4. Tomás D. Arias. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. OPS. 1999.
5. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration to Establish Interchangeability. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO, Geneva. 1999.
6. Buenas Prácticas Clínicas. CECMED. Ciudad de La Habana. 2000.
7. WHO Drug Information. Vol. 13, 1999.

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	Aminophylin	BYK Gulden Lomborg/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	Tenormin	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 Squibb/EU
Carbamazepina	Tabletas 100, 200 mg	Tegretol	Novartis/Suiza
Cloranfenicol	Cápsulas, 250 mg	Chloromycetin	Parke-Davis/EU
Succinato sódico de Cloranfenicol	Suspensión inyectable 0,5 g/2 mL	Chloromycetin	Pake Davis/EU
Cloroquina	Tabletas 25, 100 mg	Alaren	SanofiWinthrop/EU
Fosfato de cloroquina	Tabletas, 150, 500 mg	Alaren Fosfato	Sanofi Winthrop/EU
Maléato H de clorfenamina	Tabletas, 4 mg	Chiortrimeton	Schering-Plugh/EU
Ciclosporina	Cápsulas, 25 mg	Sandimmun	Novartis/Suiza
Cimetidina	Tabletas, 200 mg	Tagamet	SmithKline Beecham/Francia
Clorhidrato de ciprofloxacino	Tabletas 250 mg	Ciprobay	Bayer/Alemania
Clofazimina	Cápsulas 50,100 mg	Lamprene	Novartis/Suiza
Citrato de clomifeno	Tabletas, 50 mg	Clomid	Hoeschst Marión Roussel/EU
Clomipramina	Cápsulas 10, 25 mg	Anafranil	Novartis/Suiza
Clonazepam	Tabletas	Rivotril	Roche/Suiza
Cloxacilina	Cápsulas, 500 mg	Penstaphon	Bristol-Myers Squibb/Bélgica
Cloxacilina	Polvo para suspensión oral 125 mg/5 mL	Tegopen	Bristol-Myers Squibb/EU
Ciclofosfamida	Tabletas, 25, 50mg	Endoxana	ASTA Medica/RU
Dapsona	Tabletas 25, 50,100 mg	Dapsone	Jacobus/EU
Acetato de desmopresina	Nsp, 10 mcg	DDAVP	Ferring/EU
Dexametasona	Tabletas, 500 mcg, 4 mg	Decadron	Merck Sharp & Dohme/EU
Diazepam	Tabletas, 2, 5 mg	Valium	Roche/EU
Doxazocin	Tabletas, 1, 2,4 mg	Caldura	Pfizer/Alemania
Hiclato dedoxiciclina	Cápsulas, 100 mg	Vibramycin	Pfizer/Alemania
Hiclato de doxiciclina	Tabletas 100 mg	Vibramycin	Pfizer/Canadá
Clorhidrato de epinefrina	Colirio, 2%	Suprarenin	Hoechst Marión Roussel/Alemania
Ergocalciferol	Cápsulas, 1,25 mg	Drisolodol	Sanofi/EU
Ergocalciferol	Osl, 250 mcg/mL	Drisolodol	Sanofi/EU

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía/Primer mercado
Ergocalciferol	Tabletas 1,25 mg	Drisdol	Sanofi/EU
<i>Etinilestradiol</i>	Tabletas 10, 20, 50 mcg	Pregynon C	Schering/ Alemania
Etinilestradiol+levonorgestrel	Tabletas 30 mcg+150 mcg Tabletas 30 mcg+250 mcg	Nordette-21	Wyeth-Ayerst-EU
Etosuximida	Cápsulas, 250 mg	Zarotin	Parke-Davis/EU
Etosuximida	Jarabe, 250 mg/5 mL	Zarotin	Parke-Davis/EU
Etoposida	Cápsulas, 100 mg	Vepesid	Bristol-Myers Squibb/Holanda
Etoposida	Inyección 20 mg/mL, 50 mg/mL	Vepesid	Bristol-Myers Squibb/EU
Flucitosina	Cápsulas, 250 mg	Ancobon	. ICN Pharmaceuticals/EU
Acetato de fludicortisona	Tabletas, 100 mcg	Florinef	Bristol Myers Squibb/EU
Fluoracilo	Ungüento, 5%	Efudix	Roche/EU
Decanoato de flufenazina	Inyección de depósito 25 mg/1 mL	Prolixin Decanoate	Bristol Myers Squibb/EU
Enantato de flufenazina	Inyección de depósito 25 mg/1 mL	Prolixin Enantate	Bristol Myers Squibb/EU
Furosemida	Tabletas, 40 mg	Lasix	Hoechst Marión Roussel/Alemania
Trinitrato de glicerilo	Tabletas sublinguales 500 mcg Cápsulas chupables	Nitroglicerín Wander	Novartis/Suiza
Griseofulvina	Cápsulas, 125 mg, 250 mg	Grisactin	Zeneca/EU
Griseofulvina	Tabletas, 125 mg, 250 mg	Fulcin	Zeneca/RU
Haloperidol	Tabletas, 2, 5 mg	Haldol	Janssen/Bélgica
Clorhidrato de hidralazina	Polvo para inyección 20 mg	Apresoline	Novartis/RU
Clorhidrato de hidralazina	Tabletas, 25, 50 mg	Apresoline	Novartis/Holanda
Hidroclorotiazida	Tabletas, 25, 50 mg	Hydrosaluric	Merck Sharp & Dohme/EU
Ibuprofeno	Tabletas 200 mg	Nurofen	Boots/RU
Idoxuridina	Colirio 0,1%	Herplex	Allergan/EU
Idoxuridina	Eyo 0,2%	Herplex	Allergan/EU
Imipenem+cilastatina sódica	Polvo para Inyección, 250 mg+250 mg, 500 mg+500 mg	Tienam	Merck Sharp & Dohme/Italia
Insulina soluble	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Actrapid	Novo Nordisk/Alemania
Insulina soluble	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Novolin R	Novo Nordisk/EU, Japón
Insulina de acción intermedia	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Homulin L	Eli Lilly/EU
Insulina isophane	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Homulin N	Eli Lilly/EU
Bromuro de ipratropium	Inhalaciones 20 mcg por dosis metrada	Atrovent	Boehringer Ingelheim/EU
Hierro dextrana	Inyección, 50 mg en/ml	Infed	Shein/EU

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía/Primer mercado
Dinitrato de isosorbida	Tabletas sublinguales, 5 mg	Isordil	Wyesth-Ayerst/EU
Ivermectina	Tabletas nucleadas, 6 mg	Stromectol/Mectizan	Merck Sharp & Dohme/Holanda
Ketoconazol	Suspensión oral, 100 mg/5 mL	Nizoral	Janssen/Bélaica
Ketoconazol	Tabletas, 200 mg	Nizoral	Janssen/Bélsica
Clorhidrato de levamisol	Tabletas, 50 , 150 mg	Ergamisol	Janssen/Bélgica
Levodopa+carbidopa	Tabletas, 100 mg+10 mg 250 mg+50 mg	Sinemet	Merck Sharp & Dohme/Italia
Levonorgestrel	Tabletas, 30 mcg	Microval	Wyeth-Ayerst/Alemania
Carbonato de litio	Cápsulas, 300 mg	Quinonum	SmithKline Beecham/Alemania
Carbonato de litio	Tabletas, 300 mg	Quinonum	SmithKline Beecham/Alemania
Mebendazol	Tabletas chupables, 100 500 mg	Vermox	Janssen/Bélgica
Acetato de medroxi progesterona	Tabletas, 5 mg	Provera	Pharmacia-Upjohn/EU
Acetato de medroxi progesterona	Inyección de depósito 150 mg/mL	Depo-Provera	Pharmacia-Upjohn/EU
Clorhidrato de mefloquina	Tabletas, 250 mg	Lariam	Roche/Suiza
Metildopa	Tabletas, 250 mg	Aldomet	Merck Sharp & Dohme/España
Clorhidrato de metoclopramida	Tabletas, 10 mg	Primperan	Synthelabo/Francia
Nitrato de miconazol	Crema y ungüento, 2%	Daktarin	Janssen/Bélgica
Acido nalidixico	Tabletas y cápsulas, 500 mg	Neggran	Sanofi Wunthrop/EU
Bromuro de neostigmina	Tabletas 15 mg	Prostigmin	Roche/Alemania
Niclosamida	Tabletas masticables 500 mg	Yomesan	Bayer/Alemania
Nifedipino	Cápsulas y tabletas, 10 mg	Adalat-10 Adalat-T10	Bayer/Alemania
Nufririmox	Tabletas, 30, 120, 250 mg	Lampit	Bayer/Argentina
Nitrofurantoína	Tabletas, 100 mg	Furadantin	Procter& Gamble/RU
Enantato de noretisterona	Solución oleosa	Noristerat	Schering/Sur África
Nistatina	Trociscos, 100 000 UI	Nystan	Bristol-Myers Squibb/RI
Nistatina	Tabletas vaginales, 100 000 UI	Mycostatine	Bristol Myers Squibb/Francia
Nistatina	Tabletas 500 000 UI	Mycostatina	Bristol-Myers Squibb/EU
Oxamniquina	Cápsulas, 250 mg	Mansil/Vansi	Pfizer/Brasil
Oxamniquina	Jarabe, 250 mg	Mansil/Vansi	Pfizer/Brasil
Paracetamol	Suspensión, 100, 125, 250 500 1 000 mg	Ben-U-ron	Bene/Alemania
Penicilamina	Tabletas 250 mg	Depen	Carter-Wallace/EU
Penicilamina	Cápsulas 250 mg	Cuprimine	Merck Sharp & Dohme/EU
Fenobarbital	Tabletas 15 mg	Luminaletten	Desitin/Alemania
Fenobarbital	Tabletas 100 mg	Luminal	Desetin/Alemania
Fenoximetilpenicila	Polvo para susp. oral	V-Cillin K	Eli Lilly/EU
Fenoximetilpenicila	Tabletas 250 mg	V-Cillin K	Eli Lilly/EU
Penitoina sódica	Cápsulas, 25, 30,50, 100 mg	Dilantin Kapseals	Parke Davis/EU

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía/Primer mercado
Fenitoína sódica	Tabletas, 25, 30,50, 100 mg	Dilantin Infatabs	Parke Davis/EU
Fitomenadiona	Tabletas, 10 mg	Konakion	Roche/Suiza
Prazicuantel	Tabletas, 150 mg	Biltricide	Bayer/Alemania
Prednisolona	Tabletas, 1,5 mg	Scherisolon	Schering/Colombia, Uruguay
Sodio fosfato Prednisolona	Colirio	Ultracortenol	Ciba Visión/Alemania
Clorhidrato de procainamida	Tabletas, 250, 500 mg	Pronestyl	Bristol-Myers Squibb/EU
Coirhidrato de Procarbazina	Cápsulas, 50 mg	Natulan	Roche/Suiza
Clorhidrato de proguanil	Tabletas, 100 mg	Paludrine	Zeneca/RU
Clorhidrato de propranolol	Tabletas 10, 40 mg	Inderal	Zeneca/RU
Clorhidrato de propranolol	Tabletas 20, 40 mg	Inderal	Zeneca/Japón
Clorhidrato de propranolol	Tabletas, 40 mg	Inderal	Zeneca/RU
Embonato de pirantel	Tabletas chupables, 250 mg	Combantrin	Pfizer/Alemania
Embonato de pirantel	Osp, 250 mg/mL	Combantrin	Pfizer/Alemania
Pirazinamida	Tabletas 400,500, mg	Zinamida	Merck Sharp & Dohme
Pirazinamida+rifampicina+isoniazida	Tabletas 400+150+75 mg,500+150+150 mg	Rifater	Hoechst Marión Roussel
Bromuro de Piridostigmina	Tabletas 60 mg	Mestinon	Roche/Suiza
Rifampicina	Cápsulas, 150, 300 mg	Rifadin	Grupo Lepetit/Italia
Rifampicina	Tabletas, 150, 300 mg	Rifadin	Grupo Lepetit/Italia
Rifampicina+isoniazida	Cápsulas, 150+100 mg	Rifinah	Grupo Lepetit/Italia
Sulfadiazina de plata	Crema 1%, 500 g	Silvadene	Hoechst Marión Roussel/EU
Sulfadoxina+pirimetamina	Tabletas, 500+25 mg	Fansidar	Roche/Suiza
Sulfametoxazol+trimetoprima	Suspensión oral, 200+40 mg	Bactrim	Roche/Suiza
Sulfametoxazol+trimetoprima	Suspensión oral, 400+80 mg	Bactrim	Roche/Suiza
Sulfasalazina	Tabletas, 500 mg	Azulfidina	Pharmacia-Upjohn/EU
Citrato de tamoxifeno	Tabletas, 10, 20 mg	Nolvadex	Zeneca/RU
Enantato de testosterona	Inyección, 200 mg/1ml; 250 mg/mL	Testorion Depot	Schering/Alemania
Teofilina	Tabletas, 100, 125,200, 250, 375, 500 mg	Euphylong	BYK-Gulden/Alemania
Mesilato de timolol	Colirio, 0,25%; 0,5%	Timoptol Ophthalmic Solution Timolol Oculdose	Merck Sharp & Dohme/Francia
Mesilato de timolol	Gel, 0,25%; 0,5%	Timoptol LP	Merck Sharp & Dohme/Francia
Tolbutamida	Tabletas, 500 mg	Rastinon	Hoechst Marión Roussel/Alemania
Tricabendazol	Colirio, 0,5 %	Mydriacyl	Alcon/RU
Verapamilo	Tabletas, 40,80 mg	Isoptin	Knoll/Alemania