

KONSULTANT KRAJOWY W DZIEDZINIE FARMACJI APTECZNEJ

Dr n. farm. Bożena Grimling

adiunkt

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

Tel. +48 71 784 03 15 Fax. +48 784 03 17 e- mail: bozena.grimling@umed.wroc.pl

L. Dz. 32/10/2021

Wrocław 12.10.2021 r.

Szanowny Pan
mgr farm. Marian Witkowski
Konsultant farmaceutyczny
Naczelnej Rady Aptekarskiej
Długa 16, 00-238 Warszawa

W odpowiedzi na pismo związane z zagadnieniem substytucji leków o zmodyfikowanym uwalnianiu, i w związku z dużymi niedoborami produktów leczniczych w obrocie, oraz napływającymi zapytaniami z aptek odnośnie możliwości zamiennego wydawania leków o tej samej cząsteczce i dawce, ale dostępnych w zmodyfikowanej formie uwalniania np. zamiany formy MR za SR, formy HBS za Modutabs, formy Prolongatum za Long, formy XL za LA, czy formy XL za XR, poniżej przedstawiam moje stanowisko w powyższym zapytaniu.

Zgodnie z dokumentami Europejskiej Agencji Leków (EMA – European Medicines Agency) oraz Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA – Food and Drug Administration) produkty lecznicze o modyfikowanym uwalnianiu są definiowane jako postać leku, gdzie szybkość, profil lub miejsce uwalniania substancji aktywnej jest inna w porównaniu do konwencjonalnej formy podawanej tą samą drogą. Zmiana ta jest osiągnięta poprzez zastosowanie odpowiedniej formułacji lub metody produkcji. Wyróżnia się następujące postacie leku:

- ✓ o przedłużonym uwalnianiu,
- ✓ o opóźnionym uwalnianiu,
- ✓ o pulsacyjnym uwalnianiu
- ✓ o przyspieszonym uwalnianiu
- ✓ o kontrolowanym uwalnianiu.

Zgodnie z definicją farmakopealną zawartą w monografii w FP XII tabletki modyfikowane to tabletki powlekane lub niepowlekane zawierające specjalne substancje pomocnicze i sporządzone w specjalny sposób, aby możliwe było uzyskanie modyfikacji szybkości, miejsca i czasu uwalniania substancji czynnych.

Postać tabletki o przedłużonym uwalnianiu: początkowo uwalnia wystarczającą dawkę terapeutyczną substancji czynnej po podaniu, a następnie stopniowo w sposób przedłużony w czasie.

Umieszczane na produktach leczniczych określenia: long, prolongatum, prolonged release, chrono, continus, XL (extra long, extra large), LA (long acting), LL (long lasting), SA (sustained action, slow acting), retard, Depo, CC (continuous control, constant control), XR (extra release), XT (extra time), SR (sustained release, slow release, spaced release), są akronimami określającymi sposób uwalniania substancji leczniczej z postaci leku o przedłużonym uwalnianiu.

Odpowiadając na pytanie: Czy dopuszczalne jest wydawanie formy XL za formę LA lub za formę XR?

Tak, zamiana taka jest możliwa zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym powyżej.

Odpowiadając na pytanie czy dopuszczalne jest zamienne wydanie formy MR za formę SR?

W mojej ocenie forma SR – sustained-release (slow release, spaced release) dotyczy postaci leku o przedłużonym uwalnianiu. Akronimem MR określa się wszystkie modyfikowane postacie leku, z których uwalnianie substancji czynnej może przebiegać w sposób przedłużony, opóźniony lub przyspieszony, w związku z czym, akronim MR nie może być jednoznacznie identyfikowany z formą SR. Oczywiście stała postać leku opisana akronimem SR jest również formą modyfikowaną, ale określenie MR ma dużo szersze znaczenie.

Odpowiadając na pytanie czy dopuszczalna jest zamiana formy HBS za formę Modutabs?

Forma HBS (hydrodynamically balanced system) to system zrównoważony hydrodynamicznie, tzw. flotacyjny. Są to inaczej formy pływające, po podaniu unoszące się na powierzchni treści żołądka, co pozwala na uzyskanie przedłużonego uwalniania substancji czynnej z postaci leku w czasie. Obecnie flotacyjne systemy terapeutyczne występują w postaci mikrosfer, granulatów, filmów, kapsułek oraz tabletek. Akronim Modutab z kolei informuje farmaceutę, że opracowana forma zapewnia modyfikowane uwalnianie substancji, jednak nie wiadomo czy zastosowano technologię HBS. W mojej ocenie akronimy nie są jednoznaczne, chociaż forma HBS jest również systemem o modyfikowanym uwalnianiu substancji czynnej.

Dla uzupełnienia przedstawiam rozwinięcie akronimów, którego tematem nie było zapytanie z Państwa strony, ale które również mogą budzić wątpliwości farmaceutów.

Tabletki o opóźnionym uwalnianiu - lek nie uwalnia się natychmiast po podaniu, ale po określonym czasie (np.: w jelicie).

Forma DR (delayed release), EC, EN (Enteric coated), ES, XS (extra strength).

Tabletki o przyspieszonym uwalnianiu:

Forma DT (fast, dispersible tablet), FMT (fast melting tablet), ODT (orally dissolve tablets), RTD (rapid dissolve tablet).

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu:

CR (controlled-release), CA (continuous action lub controlled action), CD (controlled dose, controlled delivery, controlled diffusion, continuous delivery), CRT (controlled-release tablet).

ZK (zero kinetic), ZOK (zero order kinetic), MUPS, OROS - zero kinetic, zero order kinetic – formy o kontrolowanym uwalnianiu z kinetyką zerowego rzędu.

Powyżej wymienione akronimy postaci leku, mogą być traktowane przez farmaceutów jako synonimowe nazwy, a powinny być rozpatrywane w kontekście opracowania technologicznego postaci leku dla wybranej substancji leczniczej i analizowane w oparciu o dane z charakterystyki produktu leczniczego. Dla farmaceuty istotna może być analiza informacji dotyczących składu substancji pomocniczych zawartych w kartach charakterystyki produktów leczniczych (w karcie charakterystyki pkt. 3 Postać farmaceutyczna; 5.2 Właściwości farmakokinetyczne, pkt. 6 Dane farmaceutyczne, 6.1 Wykaz substancji pomocniczych), na

podstawie których można uzyskać dane np. o obecności i składzie otoczki, czy zastosowania odpowiedniej modyfikacji technologicznej. W wyniku opracowań technologicznych uzyskuje się odpowiednie parametry farmakokinetyczne związane z szybkością uwalniania substancji leczniczej z postaci leku i w związku z tym odpowiadających im parametrów takich jak: Cmax, Tmax, AUC. To właśnie porównanie wskazanych parametrów będzie gwarantować, że rozpatrywane preparaty lecznicze mogą być stosowane zamiennie.

Kolejne pytanie dotyczyło zamiennego wydawania leków, wg zamieszczonych poniżej przykładów.

lek zaordynowany	lek zamienny
1. Tegretol CR 200 mg tabl. retard o zmodyfikowanym uwalnianiu	Finlepsin 200 mg retard 200 mg tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu
2. Pentaza 500 mg tabl. o przedłużonym uwalnianiu	Asamax 500 mg tabletki dojelitowe
3. Doxar XL 4 mg tabl. retard o przedłużonym uwalniani	Cardura XL 4 mg tabl. retard o zmodyfikowanym uwalnianiu
4. Euphyllin Long 300 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu	Theospirex retard 300 mg o przedłużonym uwalnianiu

Zgodnie z art. 44 ust. 1 ustawy z 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523 z późn.zm.). Osoba wydająca leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne objęte refundacją ma obowiązek poinformować świadczeniobiorcę o możliwości nabycia leku objętego refundacją, innego niż lek przepisany na receptę, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanego na receptę. Apteka ma obowiązek zapewnić dostępność tego leku.

Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2004/27/EC definiuje generyczny produkt leczniczy jako produkt leczniczy posiadający ten sam jakościowy i ilościowy skład substancji czynnych oraz tę samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt leczniczy, oraz którego biorównoważność względem referencyjnego produktu leczniczego została udowodniona w drodze przeprowadzenia odpowiednich badań biodostępności. W badaniach biorównoważności in vivo, na podstawie uzyskiwanych profili stężeń leku we krwi, producent leku generycznego musi udowodnić, że te zmiany nie mają istotnego wpływu na wchłanianie ani na inne procesy farmakokinetyczne substancji czynnej. W określonych przypadkach, szczególnie dla substancji leczniczych dobrze rozpuszczalnych i szybko wchłaniających się dopuszcza się określenie podobieństwa doustnych produktów leczniczych na podstawie badania uwalniania (I klasa BCS). Wyniki takiego testu in vitro nie mogą jednak stanowić dowodu podobieństwa lub różnicy w farmakokinetyce in vivo, jeżeli postacią leku jest tabletką lub kapsułką o przedłużonym albo kontrolowanym uwalnianiu. W przypadku leków generycznych etap przedrejestracyjny jest skrócony, a warunkiem jego powodzenia jest przedstawienie wyników badań biorównoważności. Badania biorównoważności, dotyczą parametrów farmakokinetycznych, a w szczególności pomiaru powierzchni pola pod krzywą stężenia leku w osoczu (AUC), będącą wykładnikiem całkowitej ekspozycji na lek, oraz na oznaczaniu maksymalnego stężenia leku w osoczu (Cmax). Jeśli 90% granice ufności dla wartości AUC i Cmax mieszczą się w zakresie możliwym do zaakceptowania (80%-125%) wartości parametrów oryginalnego produktu, równoważność terapeutyczna leku generycznego nie musi być dowiedziona i uznaje się, że występuje.

1/ Zamiana produktu leczniczego Tegretol CR 200 mg retard na Finlepsin retard 200 mg. (produkty zawierające karbamazepinę)

Tegretol CR 200 mg retard (lek oryginalny, innowacyjny) jest tabletką o kontrolowanym, przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej, a na uzyskiwany profil uwalniania składają się zarówno procesy uwalniania przebiegające zgodnie z kinetyką I oraz 0 rzędu. Początkowo szybkość uwalniania spada w czasie, a następnie odbywa się z stałą, przewidzianą szybkością, a więc zgodnie z kinetyką 0 rzędu. W tym przypadku szybkość uwalniania nie jest uzależniona od ilości substancji leczniczej obecnej w postaci leku i zmieniającej się w czasie.

Finlepsin retard 200 mg jest również formą o modyfikowanym uwalnianiu substancji, przy czym modyfikacja polega na przedłużonym uwalnianiu. W postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu szybkość uwalniania substancji spada w czasie, a proces odbywa się najczęściej zgodnie z kinetyką I rzędu, co jest efektem zmniejszenia stężenia substancji leczniczej w postaci leku lub wydłużeniem jej drogi dyfuzji z rdzenia tabletki. Nie udaje się w ten sposób utrzymać stałego stężenia leku we krwi, tak jak w przypadku tabletki o kontrolowanym uwalnianiu (Tegretol CR 200 retard).

W Wykazie Leków Refundowanych obowiązującym od września 2021 roku Finlepsin 200 retard oraz Finlepsin 400 retard są odpowiednikami Tegretolu CR 200 retard oraz Tegretolu CR 400. W Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu Finlepsin 400 retard tabletki o przedłużonym uwalnianiu w punkcie 5.2 przedstawiono badania biorównoważności leku w porównaniu do leku referencyjnego.

W Unii Europejskiej badania biorównoważności przeprowadzane są zgodnie z opublikowanymi w 2010 roku wytycznymi Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi, Komitetu ds. Leków Gotowych (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Europejskiej Agencji Oceny Leków (EMA, European Medicines Agency). Punkt 4.19 powyższej wytycznej wprowadza istotne ograniczenia dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym, w przypadku możliwości uzyskania pozwolenia w kategorii leku odtwórczego.

Dopuszczalny zakres tolerancji ulega istotnemu zawężeniu na poziomie -10%/+11% przy 90% przedziale ufności. Pomimo tych istotnych ograniczeń, w wielu publikacjach nadal zwraca się uwagę fakt, że te badania mogą być niewystarczające, aby zapewnić odpowiedni poziom skuteczności i bezpieczeństwa. Co więcej odnotowuje się liczne doniesienia na temat wątpliwości lekarzy i farmaceutów na temat leków o wąskim indeksie terapeutycznym, zarejestrowanych jako odpowiedniki. Raportowane są sytuacje w których u pacjentów, u których zamieniono oryginalny lek przeciwpadaczkowy na jego odpowiednik wystąpiły napady padaczki.

W piśmiennictwie opublikowano doniesienia, w których wiązano, nasilenie objawów ubocznych czy wystąpienie objawów zatrucia w związku z zamianą produktów leczniczych z lekami przeciwpadaczkowymi o wąskim indeksie terapeutycznym tj.: fenytoina, karbamazepina oraz kwas walproinowy. Do czynników ryzyka prawdopodobieństwa wystąpienia terapeutycznej nierównoważności zalicza się właśnie wspomniany wąski indeks terapeutyczny tych leków, ich słabą rozpuszczalność w wodzie oraz nieliniową farmakokinetykę. W przypadku niektórych leków przeciwpadaczkowych, tj. np. karbamazepina, spełnione są dwa z wcześniej wymienionych warunków. Karbamazepina należy do II klasy wg. BCS tzn., że jest substancją słabo rozpuszczalną w wodzie i łatwo wchłanianą oraz posiada wąski indeks terapeutyczny.

Nie powinno się również zamieniać postaci o kontrolowanym uwalnianiu na postać o przedłużonym uwalnianiu.

Dodatkowo stanowisko polskich epileptologów w trzech grupach chorych nie zaleca zamiany jednego leku na inny. Do pierwszej grupy zalicza się pacjentów z optymalnie kontrolowanymi napadami, którzy otrzymują wysokie dawki leków przeciwpadaczkowych, u których zwiększenie poziomu substancji w surowicy mogłoby prowadzić do wystąpienia objawów toksycznych. Do drugiej grupy włączono chorych z długotrwałą remisją napadów, w okresie stosowania niewielkiej dawki leków przeciwpadaczkowych, u których zmniejszenie poziomu substancji w surowicy mogłoby prowadzić do nawrotu napadów padaczkowych. Trzecią grupę

stanowią chorzy ze zmienioną farmakokinetyką leków (m.in. noworodki, małe dzieci, osoby po 65. roku życia, kobiety w ciąży) z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia zarówno objawów toksycznych, jak i napadów padaczkowych. Chociaż leki generyczne oferują istotne ograniczenie kosztów leczenia, to decyzja o zmianie leczenia, nie powinna być podejmowana indywidualnie, lecz po konsultacji z lekarzem oraz pacjentem i powinna być oparta na przesłankach merytorycznych.

2/ Zamiana Pentazy 500 mg tabl. o przedłużonym uwalnianiu (retard) na Asamax 500 (produkty zawierające mesalazynę)

Preparat Pentaza 500 dostępny jest w formie tabletki o przedłużonym uwalnianiu, zawierającej w masie tabletkowej mikrogranulki substancji czynnej powlekane etylocelulozą. W przewodzie pokarmowym tabletki ulegają rozpadowi i mesalazyna uwalniana jest z poszczególnych mikrogranulek (kompartmentów) w sposób ciągły na odcinku od dwunastnicy do odbytnicy, bez względu na zmiany odczynu pH. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać. W celu ułatwienia połykania tabletkę można podzielić albo umieścić w naczyniu z niewielką ilością wody lub soku, zamieszać i od razu wypić powstałą zawiesinę.

Preparat Asamax 500 dostępny jest w postaci tabletki dojelitowej, czyli tabletki o opóźnionym uwalnianiu. W składzie substancji pomocniczych znajdują się kopolimery kwasu metakrylowego typu A i B chroniące substancję przed działaniem kwaśnego środowiska żołądka. Ze względu na obecność otoczki, tabletek nie należy dzielić oraz rozgryzać.

Przedstawiciel Podmiotu Odpowiedzialnego, posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Asamax 500 (firma Astellas Pharma Sp. z o.o.) poinformował mnie, że nie posiada danych potwierdzających równoważność terapeutyczną produktów leczniczych zawierających mesalazynę.

Dobór leku do terapii warunkuje rodzaj i postać choroby, lokalizacja, zaawansowanie choroby, stan pacjenta i tolerancja leku. Produkty lecznicze zawierające mesalazynę w dostępnych na rynku postaciach, mają zatem różny profil uwalniania substancji czynnej - różne formuły dostępnych form leku. W związku z tym w ogłaszonym przez Ministra Zdrowia Wykazie Leków Refundowanych Pentaza 500 nie posiada zamiennika w postaci Asamax 500.

3/ Zamiana produktu Cardura XL 4 mg tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu na produkt Doxar XL 4 mg tabl. o przedłużonym uwalnianiu (produkty zawierające doksazosyny mezylan)

Według ChPL produkt Cardura XL 4 mg to tabletki okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o wymiarach 9,0 mm z dziurką i nadrukiem „CXL 4” na jednej stronie Z technologicznego punktu widzenia Cardura XL to przykład postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej w postaci systemu terapeutycznego opartego na pompie osmotycznej tzw. GITS (ang. gastrointestinal therapeutic system), w ChPL produktu opis informuje, iż jest to tabletką z modyfikowanym uwalnianiu. Dodatkowo ChPL zawiera informację, iż w tabletkach substancja czynna jest otoczona przez obojętną, niewchłaniającą się otoczkę, która umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie produktu z tabletki. Po przejściu przez przewód pokarmowy pusta osłonka tabletki jest wydalana, o czym należy uprzedzić pacjentów.

Doxar XL to postać leku o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej. Według ChPL są to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem “DL”. Pacjent powinien zostać poinformowany o tym, że tabletki z doksazosyną powinny być połykane w całości, nie należy ich żuć, dzielić lub kruszyć.

Produktem referencyjnym dla Doxar XL (4mg) jest Cardura XL (4mg). Leki te uważane są za biorównoważne. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia oba produkty są w tej samej grupie limitowej, oraz na Wykazie Leków Refundowanych zatem możliwa jest substytucja apteczna dla tych postaci XL. W tym momencie nie dysponuję materiałami źródłowymi żeby potwierdzić, że leki są biorównoważne.

Kolejnym pytaniem było: Czy zasadne terapeutycznie jest wydanie leku w dawce niższej np. Cardura XL 4 mg tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu w ilości równej ilości zaordynowanej, gdy brak jest dostępności leku w dawce wyższej czyli produktu Cardura XL 8 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu, a pacjentowi osoba wydająca lek poleca przyjmowanie podwójnej dawki niższej?

W odpowiedzi na moje zapytanie Przedstawiciel Informacji Medycznej firmy Pfizer nie proponuje ani nie zaleca stosowania leku Cardura XL o zmodyfikowanym uwalnianiu w jakikolwiek sposób odbiegający od użycia opisanego w Charakterystyce Produktu Leczniczego, gdzie nie zawarto informacji na temat zastępowania jednej tabletki 8 mg dwiema tabletkami 4 mg.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa, zidentyfikowano jedno badanie biorównoważności, w którym oceniano porównywalną biodostępność i farmakokinetykę dawek 4 mg i 8 mg. (Chung M, Vashi V, Puente J, et al. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:678-687). Po doustnym podaniu dwóch tabletek produktu Cardura GITS 4 mg lub jednej tabletki Cardura GITS 8 mg wchłanianie leku rozpoczęło się po 2 godz. od podania: stężenie leku w osoczu stopniowo wzrastało, aż do osiągnięcia średniego maksymalnego stężenia po 15 godz. od podania. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono biorównoważność pomiędzy podaniem dwóch tabletek Cardura GITS 4 mg i jednej tabletki Cardura GITS 8 mg doksazosyny. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskanych badań, gdzie odnotowano wyższe C_{max} oraz AUC oraz taką samą wartość T_{max} dla jednej tabletki 8 mg w porównaniu do dwóch tabletek w dawce 4 mg.

Table 1. Mean (± SD) pharmacokinetic parameters of two 4 mg doxazosin GITS tablets compared with one 8 mg doxazosin GITS tablet in 21 healthy males²

Parameter	Two 4 mg GITS	One 8 mg GITS	Geometric Mean ratio (%)	90% Confidence Interval
C _{max} (ng ml ⁻¹)*	22.5	25.4	89	81, 97
t _{max} (h)	15 (4)	15 (4)	NA	NA
AUC (ng ml ⁻¹ h)*	735	780	95	87, 103
t _{1/2} (h)	16.5 (2.8)	15.9 (2.2)	NA	NA

* Geometric means. AUC: area under the plasma concentration-time curve. C_{max}: maximum plasma concentration. GITS: gastrointestinal therapeutic system. NA: not analysable. SD: standard deviation. t_{1/2}: half-life. t_{max}: time of maximum plasma concentration.

Aby lek można było uznać za biorównoważny, cały przedział ufności musi się mieścić w zakresie 80-125%. W opisanym przypadku badanych produktów średnie C_{max} wyniosło 89% (przedział ufności 81%-97%), AUC 95% (przedział ufności 87%-103%). Na podstawie badania można wyciągnąć wniosek, iż podanie 1 tabletki 8 mg jest biorównoważne z podaniem 2 tabletek 4 mg. Dotychczas nie podjęto się innych badań potwierdzających powyższe wyniki, również dla produktów generycznych. Być może z czasem będzie można rekomendować tego rodzaju zamiany.

4/ Zamiana produktu Euphyllin Long 300 mg kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu na Theospirex retard 300 mg tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu (produkty zawierające teofilinę)

Akronim long oraz retard można przyjąć jako postać leku o przedłużonym uwalnianiu substancji. Kapsułki Euphyllin long należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu. Na podstawie składu substancji pomocniczych w ChPL można uważać, że jest to lek wielokompartментowy składający się z peletek zamkniętych w kapsułkach. Tabletkę Theospirex retard 300 mg natomiast można podzielić na dwie równe dawki. Skład substancji pomocniczych zawartych w ChPL sugeruje, że jest to tabletkę wielozbiornikową otrzymaną w wyniku tabletkowania peletek. W Wykazie Leków Refundowanych Euphyllin Long kapsułki twarde retard są odpowiednikiem Theospirex retard co wskazuje, na fakt, że produkty te są biorównoważne.

Podsumowując powyższą analizę, należałoby oczekiwać od producentów leków, by stosowali ujednoliconą nomenklaturę w nazewnictwie zmodyfikowanych postaci leków, tak aby farmaceuta na podstawie swojej wiedzy potrafił w sposób jednoznaczny odróżnić modyfikacje. Ponadto w Polsce nie obowiązują żadne wytyczne ani standardy, które ułatwiałyby pracę, a jednocześnie gwarantowały bezpieczeństwo prawne osobom, które dokonują substytucji leków. Nie ma żadnych list negatywnych, które wyłączałyby kategorycznie możliwość substytucji określonych preparatów ze względu na ich różnice w osiągnięciu efektu terapeutycznego. W przypadku zamiany produktów leczniczych korzystamy z Wykazów Leków Refundowanych, w których Ustawodawca zamieszcza odpowiedniki oraz Charakterystyk Produktów Leczniczych przygotowywanych przez Podmiot Odpowiedzialny.

Zamiana leku oryginalnego na generyczny może się wiązać ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. W literaturze naukowej nieprzerwanie trwa dyskusja, czy udowodnienie biorównoważności jest wystarczającym argumentem do zamiany leków, czy też może argumentem rozstrzygającym jest przeprowadzenie badań klinicznych, których wyniki udowodnią bądź nie równoważność terapeutyczną leków oryginalnych i generycznych.