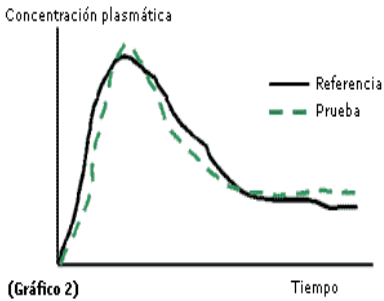


# Estudios de Bioequivalencia



## Medicamentos genéricos y los estudios de bioequivalencia

Según fue publicado en el diario "La Nación" el pasado 14 de enero del 2012, los medicamentos genéricos que sean registrados ante el Ministerio de Salud deberán volver a contar con pruebas de bioequivalencia "in vivo".

Esa fue la determinación de la Sala Constitucional, tras resolver una acción de inconstitucionalidad contra el decreto ejecutivo 36068-S del 2010, que eliminaba la bioequivalencia in-vivo como requisito para importar fármacos no originales (genéricos).

La acción de inconstitucionalidad contra el decreto fue planteada por la Asociación Nacional Segunda Oportunidad de Vida (Anasovi) bajo el principio de que cuando se suspendieron en el país las investigaciones en seres humanos en el 2010, la medida no implicaba la no presentación de las pruebas de bioequivalencia para fármacos.

Ante lo anteriormente expuesto, el objetivo de este boletín es proporcionar una breve revisión acerca de aspectos fundamentales de los estudios de bioequivalencia in Vitro e in Vivo, así como mencionar cuáles medicamentos requieren demostrar equivalencia tera-

péutica en Costa Rica.

### Antecedentes:

Antes del 2010 en nuestro país, se encontraba vigente el "Reglamento para el registro sanitario de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica", en el cual se estipulaba que todo medicamento genérico, que de acuerdo con los criterios sanitarios sea clasificado como de riesgo sanitario y que se encuentre en el listado priorizado, debía demostrar la equivalencia terapéutica para su registro, a través de documentación relacionada con estudios in vivo e in Vitro, según aplique".

El riesgo sanitario se refiere a la aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida y/o de reacciones adversas graves cuando la concentración sanguínea de medicamento no se encuentre dentro de la ventana terapéutica.

Los estudios de bioequivalencia se utilizan para demostrar que dos productos uno de prueba (genérico) y otro de referencia (generalmente el producto innovador) de biodisponibilidad conocida y cuya

seguridad, eficacia y posología han sido determinadas a través de estudios clínicos, muestren una misma o similar biodisponibilidad según una serie de criterios, como:

**Terapéuticos:** para productos o fármacos de índice terapéutico estrecho donde las pruebas clínicas demuestran que no están dando buenos resultados.

**Farmacocinéticos:** fármacos que muestran baja absorción, efecto marcado del primer paso, inestabilidad del principio activo, entre otros.

**Físico-químico:** fármacos que muestran problemas de solubilidad, tamaño de partícula, polimorfismo

Los métodos apropiados para evaluar la bioequivalencia pueden ser alguno de los siguientes:

1. Estudios farmacocinéticos
2. Estudios farmacodinámicos comparativos en los seres humanos
3. Los ensayos clínicos comparativos
4. Las pruebas in-Vitro comparativas.

♦ Una situación que el médico enfrenta a diario es la sustitución de medicamentos originales por medicamentos genéricos.

♦ Para llevar a cabo esta sustitución, debe disponer de la evidencia científica que le permita contestar la siguiente pregunta:

♦ "¿Cuál es el desempeño farmacocinético, especialmente la biodisponibilidad de este medicamento sustitutivo en relación al original?"

♦ Los estudios de bioequivalencia dan la respuesta a esta pregunta al aportar la evidencia para decidir la sustitución.

♦ La premisa de la cual se parte es la siguiente:

"Si demostramos que el principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en el medicamento genérico que en el innovador, entonces podemos considerarlos intercambiables y la evidencia de eficacia clínica y seguridad del innovador se aplica al genérico".

♦ ¿Es necesario demostrar bioequivalencia a todos los medicamentos genéricos que se vayan a registrar?



Actualmente los métodos más usados para determinar la equivalencia de productos farmacéuticos administrados por vía oral para la exposición sistémica son los estudios in-Vitro comparativos y los estudios in-Vivo.

### Estudios in -Vitro e in -Vivo

Los **estudios de equivalencia in-Vitro o estudios de disolución** son aquellos ensayos que permiten determinar **in -Vitro** la cantidad y la velocidad de principio activo que se solubiliza a partir de una forma farmacéutica.

Estas pruebas se realizan mediante un equipo llamado disolutor.



**Figura #1 Disolutor**

A partir de estos estudios se obtienen perfiles de disolución los cuales son representaciones gráficas de la cantidad de fármaco disuelto en función del tiempo.

Estos perfiles permiten dilucidar si la velocidad de disolución del fármaco de referencia y el de prueba son similares. La comparación se pone de

manifiesto mediante una aproximación matemática.

La prueba de disolución del producto de referencia y del de prueba deben ser realizados bajo las mismas condiciones.

Los **estudios in-Vivo** en humanos consisten en medir la concentración de principio activo y/o su(s) metabolito(s) como una función del tiempo en un líquido biológico accesible como la sangre, el plasma, el suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, que son reflejo de la exposición sistémica

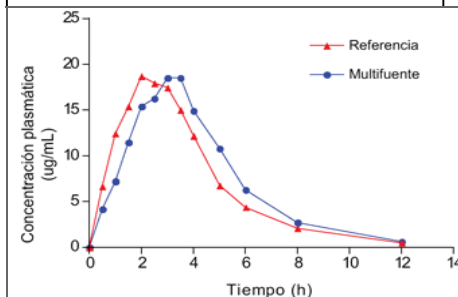
Es posible que el estudio se haga en ayunas o en comidas según las características del principio activo.

Cuando los estudios se hacen con comidas el propósito es evidenciar el efecto de la comida en la biodisponibilidad del medicamento.



Una vez obtenidas todas las muestras necesarias, se grafica concentración de fármaco en estudio y de referencia en fluido biológico versus el tiempo.

Con esto se puede obtener gráficamente la biodisponibilidad de los fármacos en estudio y realizar la aproximación matemática para determinar si los fármacos son bioequivalentes o no, como ejemplo la figura 2 muestra una curva como la que se obtendría en este tipo de estudios.



**Figura 2.** Curva concentración plasmática-tiempo, utilizada para medir la biodisponibilidad de los medicamentos multifuente y de referencia.

**Figura #2 Curva concentración plasmática-tiempo de un producto de referencia y uno multifuente (genérico)**

## Lista priorizada de principios activos de medicamentos que requieren demostrar equivalencia terapéutica en Costa Rica

Los principios activos contenidos en medicamentos multiorigen (genéricos) que deben demostrar su bioequivalencia por medio de estudios IN-VIVO en seres humanos, complementados con perfiles de disolución comparativos IN-VITRO con el producto de referencia.

| Principio activo     |
|----------------------|
| Nelfinavir           |
| Carbamazepina        |
| Ciclosporina         |
| Verapamilo           |
| Valproato semisódico |

Los principios activos contenidos en medicamentos multiorigen (genéricos) a los que se les exige la presentación de perfiles de disolución comparativos IN-VITRO con el producto de referencia

| Principio activo<br>(Denominación común internacional) |
|--------------------------------------------------------|
| Didanosina                                             |
| Lamotrigina                                            |
| Levodopa-Carbidopa                                     |
| Anastrozol                                             |
| Tamoxifeno                                             |
| Zidovudina                                             |
| Fenitoína                                              |
| Digoxina                                               |
| Levotiroxina sódica                                    |
| Warfarina                                              |

# Alertas de Farmacovigilancia Enero 2012

A continuación se suministra una breve descripción de las alertas de Farmacovigilancia más importantes emitidas por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Los Sistemas de Farmacovigilancia se basan en la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, profesional en enfermería, entre otros) y la notificación se hace mediante la tarjeta amarilla.

Las alertas surgen a partir de las notificaciones individuales recibidas por cada agencia reguladora o bien por los estudios riesgo-beneficio que estas mismas entidades llevan a cabo.

Cualquier consulta o ampliación sobre la información de estas alertas, ó bien si desea saber dónde y cómo notificar puede hacerlo al correo:

[farmacovigilanciahsjd@gmail.com](mailto:farmacovigilanciahsjd@gmail.com)



## 1. Anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y drospirenona

La EMA anuncia el fin de dos estudios epidemiológicos en los que se estudia el etinilestradiol asociado con drospirenona en anticonceptivos orales (ACO) y se concluye que las usuarias de estos ACO tiene un **riesgo aumentado de tromboembolismo venoso** en comparación con aquellos ACO que contienen **levonorgestrel**. Estos estudios epidemiológicos respaldan la conclusión obtenida en mayo del 2011 en la cuál se emitió alerta sobre este medicamento.

En la CCSS contamos con los ACO: Levonorgestrel 0,150 mg con Etinilestradiol 30 mg y Norgestrel 0,5 mg con Etinilestradiol 50 mcg.

## 2. Natalizumab:

El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea algunas células del sistema inmunológico. La FDA lo ha aprobado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple y la Enfermedad de Chron.

Pacientes que han utilizando este medicamento con una prueba positiva para anticuerpos anti-virus JCV tienen riesgo de **desarrollar una infección cerebral** llamada Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), que aunque es infrecuente es muy seria

## 3. Brentuximab:

El Brentuximab es un medicamento que se utiliza en el tratamiento del Linfoma Hodgking.

Se notificaron algunos casos a inicios del mes de enero en los que se asocia el Brentuximab con el **desarrollo de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)**. Además se contraindicó el uso de este medicamento con **bleomicina** debido a la posibilidad de un aumento en la toxicidad pulmonar.

## 4. Aliskireno:

La EMA y la Agencia española del medicamento han anunciado una revisión de los efectos beneficiosos y los riesgos del aliskireno tras la interrupción precoz del ensayo clínico ALTITUDE.

El aliskireno es un inhibidor de la renina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. En pacientes con hipertensión leve o moderada reduce la presión arterial de manera similar a los IECA o los ARA II, pero no hay datos sobre la morbimortalidad cardiovascular y se ha alertado de un riesgo de angioedema y de insuficiencia renal en pacientes tratados.

El 21 de diciembre del 2011, se anunció la interrupción precoz del ensayo clínico ALTITUDE a causa de una mayor incidencia de efectos adversos. En el ensayo, pacientes con diabetes de tipo 2 y disfunción renal y/o enfermedad cardiovascular fueron aleatorizados a recibir aliskireno (300 mg al día) o bien placebo de forma adicional al tratamiento con IECA o ARA II. El estudio fue interrumpido a causa de un aumento de la incidencia de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes tratados con aliskireno, en comparación con los que recibieron placebo, sin que se observara un efecto beneficioso clínico para los pacientes.

Mientras se esperan las conclusiones finales de esta revisión, las agencias reguladoras recomiendan **no prescribir medicamentos con aliskireno a pacientes diabéticos tratados con IECA o con ARA II**, así como revisar a los pacientes tratados en la próxima visita y suspender el tratamiento con aliskireno en caso de que sea diabético tratado con un IECA o un ARA II.

## 5. Dabigatrán:

Según un metanálisis de 7 estudios clínicos de no inferioridad publicado en *Arch Intern Med* 2012; 9 enero, el uso de dabigatrán se asocia **a un aumento del riesgo de infarto de miocardio y de síndrome coronario agudo** en comparación con tratamientos de control o placebo.

Aunque los autores consideran que el riesgo absoluto es bajo, se considera que este riesgo es preocupante y se resalta la necesidad de un seguimiento estrecho de los nuevos fármacos y la importancia de mejorar los sistemas de farmacovigilancia.



**Hospital San Juan de  
Dios  
Servicio de Farmacia  
Centro de Información de  
Medicamentos**

Teléfono: 2547-8324  
Fax: 2223-6854  
Correo electrónico:  
farmacovigilanciahsjd@gmail.com



## Día Mundial del Cáncer

El 4 de febrero tuvo lugar la celebración del Día Mundial del Cáncer, bajo el lema "Hagamos algo unidos".

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. La OMS calcula que, de no mediar intervención alguna, 84 millones de personas morirán de cáncer entre el 2005 y el 2015.

La OMS apoya a la Unión Internacional contra el Cáncer y promueve medios para aliviar la carga mundial de la enfermedad. La prevención del cáncer y el aumento de la calidad de vida de los enfermos son temas recurrentes.

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo.

Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco, dietas no saludables, inactividad física, agentes infecciosos, entre otros. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana.

Los que más muertes causan cada año a nivel mundial son los cánceres de pulmón, estómago, hígado, colon y mama.

Los cánceres causados por infecciones víricas, tales como las infecciones por virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC) o por papilomavirus humanos (PVH), son responsables de hasta un 20% de las muertes por cáncer en los países de ingresos bajos y medios.

## Bibliografía

### 1. Estudios de Bioequivalencia:

1. Reglamento para Medicamentos que requieren Equivalencia Terapéutica. Decreto Ejecutivo No. 32470-S. La Gaceta N0. 149 (04-08-05)

2. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Grupo de trabajo en bioequivalencia. Marco para la ejecución de los requisitos de equivalencia para los productos farmacéuticos. V Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Noviembre 2008

3. WHO Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource

(Generics) Productos: A manual for Drug Regulatory Authorities

4. <http://www.nacion.com/2012-01-14/EIPais/medicinas-deben-contar-con-pruebas-de-efectividad.aspx>

### 2. Alertas de Farmacovigilancia:

1. European Medicines Agency: Pharmacovigilance– Monthly Report– January  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/01/WC500121387.pdf)

2. FDA: Drugs– Drug Safety Communications

[http://www.fda.gov/Drugs/Drug\\_Safety](http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety)

3. Instituto Catalán de Farmacología: Noticias del Butlletí Groc  
<http://www.icf.uab.es/es/index.html>

### 3. Día Mundial del Cáncer:

[http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world\\_cancer\\_day/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_cancer_day/es/index.html)

