

## MEDICAMENTO GENÉRICO

Un **medicamento genérico** es todo medicamento que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Directiva 2004/27/CE (31/03/2004)

Los **estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia**, existiendo entonces la posibilidad del uso alternativo de uno u otro.

Tabla 1

Concepto	Definición
<b>Equivalencia farmacéutica</b>	Medicamentos que contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica. No implica necesariamente bioequivalencia, pequeñas modificaciones en los excipientes y/o proceso de fabricación pueden conducir a una disolución/absorción del principio activo más rápida o más lenta.
<b>Biodisponibilidad</b>	Velocidad y cantidad en que el principio activo se libera de su forma farmacéutica y se absorbe alcanzado el torrente circulatorio, resultando así disponible en el lugar de acción y ejerciendo su efecto terapéutico.
<b>Bioequivalencia</b>	Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticamente y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar igual que sus efectos, tanto en seguridad como en eficacia.
<b>Medicamentos esencialmente similares</b>	<p>Un medicamento se considera esencialmente similar a un medicamento innovador cuando satisface los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tener la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo.</li> <li>• Tener la misma forma farmacéutica.</li> <li>• Ser bioequivalente.</li> </ul> <p>Un medicamento esencialmente similar puede usarse alternativamente a su innovador.</p>
<b>Equivalencia terapéutica</b>	<p>Un medicamento es terapéuticamente equivalente a otro si contiene el mismo principio activo y, clínicamente, muestra la misma seguridad y eficacia.</p> <p><b>En la práctica los estudios de bioequivalencia son el método más apropiado para demostrar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos.</b></p>



Fuente: Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EW/QWP/1401/98). EMEA, 2000.



## Estudios de bioequivalencia y medicamentos genéricos



Polígono Ind. Colom II. Venus, 72 - 08228 Terrassa  
Tel. Atención cliente: 902.502.500



A la vanguardia de los genéricos

[www.kernpharma-genericos.com](http://www.kernpharma-genericos.com)

## FASES Y REQUISITOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

La guía *Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98), publicada el 14 de diciembre de 2000 por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), trata de definir, para productos con un efecto sistémico, los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, así como establecer criterios para su diseño, su procedimiento y su evaluación a nivel de toda la Unión Europea; es decir, que los requisitos de los estudios de bioequivalencia son los mismos en España que en el resto de la Unión Europea (tabla 1).

### Esquema de puntos que componen un estudio de bioequivalencia.



### 1. Personas participantes

Las personas participantes en el estudio de bioequivalencia se deben escoger cuidadosamente con el fin de minimizar al máximo la variabilidad de los resultados permitiendo a su vez que se puedan detectar diferencias entre los medicamentos que se comparan. El tipo de participantes requeridos para los estudios de bioequivalencia son voluntarios sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 50-55 años, y con un peso que no supere un  $\pm$  10-15% del peso ideal para su altura y sexo. Además, se prefiere escoger participantes no fumadores, sin historia previa de alcoholismo ni toma de drogas, factores que podrían interferir en los resultados obtenidos del estudio. En general, suelen ser de 12 a 24 los participantes en el estudio, siempre dependiendo de la variabilidad cinética del fármaco.

### 2. Formulación de referencia

La elección de la formulación de referencia con la que se va a comparar la formulación genérica es un punto muy importante de los estudios de bioequivalencia.

La única exigencia por parte de la Ley del Medicamento es que sea cualquier medicamento de referencia «cuyo perfil de seguridad y eficacia esté suficientemente establecido por su uso clínico continuado».

**No es obligatorio emplear en un medicamento genérico la misma composición de excipientes que los empleados en el medicamento de referencia.**

### 3. Tipo de diseño

Para poder iniciar un estudio de bioequivalencia, se precisa en primer lugar de la **aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)**, además de la autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo.

**El estudio debe respetar los principios básicos de la Declaración de Helsinki (1964)** como código ético de referencia en el que prevalecen los derechos de la persona por encima de los derechos de la ciencia, y las normas deontológicas.

El tipo de diseño suele ser aleatorio, cruzado y abierto:

- **Aleatorio.** Porque el que un participante reciba el fármaco de referencia primero y después el genérico, o a la inversa se asigna al azar.
- **Cruzado.** Porque cada persona recibe los dos fármacos, el genérico y el de referencia.
- **Abierto.** Porque las personas saben en cada momento si están tomando el fármaco genérico o el de referencia.

Las condiciones en las que se realiza el estudio deben estar debidamente estandarizadas para todas las personas, con el fin de minimizar las variaciones debidas a otros factores distintos de la toma de los medicamentos que se comparan.

### 4. Realización del estudio

Después de la administración del fármaco, se realizan extracciones de sangre a distintos tiempos (según la semivida de eliminación del fármaco) y se determinan las concentraciones del principio activo en sangre.

Durante el estudio se controlarán en todo momento las constantes vitales de las personas y se evaluará la posible aparición de efectos indeseados.

La determinación de las concentraciones en sangre permite calcular los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que nos van a permitir determinar la bioequivalencia entre el fármaco genérico y el de referencia.

**Se entiende por biodisponibilidad la cantidad y la velocidad en que un principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y queda disponible en el lugar de acción.** Se asume que las concentraciones del fármaco en sangre son representativas de las concentraciones del fármaco en el lugar donde ejerce la acción.

Los parámetros cinéticos de biodisponibilidad que se determinan más frecuentemente para evaluar la bioequivalencia entre dos formulaciones son los siguientes:

- **AUC.** Área bajo la curva de las concentraciones del fármaco en sangre respecto al tiempo (parámetro de cantidad). Este parámetro proporciona información acerca de la cantidad total de principio activo que llega al torrente circulatorio.
- **$C_{m\acute{a}x}$ .** Concentración en sangre máxima alcanzada (parámetro de velocidad).
- **$T_{m\acute{a}x}$ .** Tiempo en que se alcanza la  $C_{m\acute{a}x}$  (parámetro de velocidad).

La bioequivalencia es, en general, el método más apropiado para constatar la equivalencia terapéutica entre dos medicamentos.

**Dos medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma farmacéutica y si su biodisponibilidad después de su administración a la misma dosis es similar en tal grado que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, se suponen serán esencialmente los mismos.** Así, si se cumplen estos requisitos de bioequivalencia, los dos fármacos, el genérico y el de referencia, serán completamente intercambiables en el tratamiento de una enfermedad o síntoma.

### 5. Valoración de los resultados obtenidos

Se aceptan como bioequivalentes dos medicamentos con la misma composición cualitativa y cuantitativa, cuyas diferencias en los parámetros farmacocinéticos exigidos se encuentren:

- Entre un  $\pm$  20% (80-120%) para el parámetro farmacocinético AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ .

**Estos intervalos no significan diferencias en las dosis, sino que son límites de bioequivalencia.**

Por lo tanto, la variabilidad de hasta un 20% entre genéricos y marca de referencia **carece de relevancia clínica terapéutica** según la "Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98)"

### 6. Conclusiones de un estudio de bioequivalencia

De los resultados obtenidos en un estudio de bioequivalencia se pueden extraer tres conclusiones:

- Fármacos genérico y original son **iguales en cantidad absorbida y velocidad de absorción.** Este resultado implica que **el medicamento genérico y el original son bioequivalentes.**
- Fármacos genérico y original **no son iguales en cantidad absorbida.** Si el resultado es de infrabiodisponibilidad, eso significa que los **fármacos genérico y original son no bioequivalentes.** Si el resultado es de supradisponibilidad, eso implica que genérico y original son no bioequivalentes.

En cualquier caso, la calificación última de bioequivalente o no bioequivalente de una EFG con respecto a una especialidad original es ejercida por el director de la Agencia Española del Medicamento.

### Situaciones en las que no es necesario un estudio de bioequivalencia

En determinadas situaciones se puede asegurar que un medicamento genérico es bioequivalente con un medicamento original sin la necesidad de tener que realizar estudios de bioequivalencia en humanos.

#### 1. Soluciones parenterales

Cuando los medicamentos genéricos son soluciones acuosas de administración intravenosa en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, por no existir el fenómeno de la absorción, ya que todo el principio activo del medicamento alcanza directamente el torrente circulatorio y, por ello, su biodisponibilidad es del 100%, no es necesaria la realización de un estudio de bioequivalencia.

En las demás vías de administración parenterales, intramuscular o subcutánea, tampoco se requieren estudios de bioequivalencia.

#### 2. Soluciones orales

Si el medicamento genérico es una solución acuosa oral en la que el principio activo se encuentra en la misma concentración que el medicamento de referencia, no es necesaria la realización de un estudio de bioequivalencia siempre que los excipientes que contenga no afecten al tránsito gastrointestinal, la absorción o la estabilidad del principio activo.

#### 3. Gases

Cuando el medicamento genérico es un gas no se requiere la realización de un estudio de bioequivalencia.

### Situaciones en las que no se pueden realizar estudios de bioequivalencia

Cuando no es posible comparar parámetros farmacocinéticos como en el caso de medicamentos cuyo efecto se ejerce a nivel local sin absorción sistémica. En estos casos se realizan estudios clínicos comparativos para demostrar la bioequivalencia.

*Bibliografía: Elisabet Montpart y Mª Pilar Martín. Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. Offarm, Vol 21 núm 1, enero 2002*