

## Medicamentos **genéricos**: ¿Qué significa eso del $\pm 20\%$ ?

La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios define en su artículo 8 como medicamento genérico a aquel que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que un fármaco de referencia, y cuya bioequivalencia con él ha sido demostrada por estudios de biodisponibilidad. La autorización de los genéricos, como la de todos los medicamentos, corresponde a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, quien garantiza esa equivalencia con el medicamento original "de marca" que sirve de referencia.

Las diferencias, por tanto, entre el genérico y el medicamento de marca no lo son en calidad, eficacia o seguridad ni en composición en principio activo; pueden serlo en excipientes (aunque a veces coinciden, al ser fabricado el genérico por el mismo laboratorio que el producto de marca), en apariencia y en caracteres organolépticos. La diferencia fundamental, a veces muy importante, es en el precio. Podríamos decir que el **medicamento genérico vale lo mismo que el de marca, pero cuesta menos**.

De acuerdo, pero entonces,



¿qué es eso de que "los genéricos pueden diferir de los medicamentos de marca en un  $\pm 20\%$ ?"

Empecemos por lo que no es pero que a veces, por ignorancia o confusión de términos (en algunas ocasiones interesada), se cree o se dice que es:

- No es que puedan tener una diferencia de composición en principio activo de un 20% (esto es, "que al comprimido del genérico

de 500 mg se le acepte que pueda llevar realmente 400 mg")

- No es que la diferencia media de los niveles plasmáticos que se alcanzan pueda ser un de un 20%
- No es tampoco, aunque este concepto se acerque más a lo que realmente significa, que la biodisponibilidad media del genérico pueda estar entre 80 y 120% de la del fármaco de referencia.

*pasa a pág. 4*

EN ESTE NÚMERO DESTACAMOS:

**Farmacogenética y Farmacogenómica. ¿Hacia unas terapias individualizadas?**

2

**Alertas de Farmacovigilancia**

Ketorolaco: medicamento de uso hospitalario. Rosiglitazona y Pioglitazona: incremento del riesgo de fracturas.

**Novedades**

Altas en la Guía Farmacoterapéutica del hospital.

3

# Farmacogenética y Farmacogenómica. ¿Hacia unas terapias individualizadas?

Es conocido desde hace tiempo que no todos los pacientes que reciben el mismo tratamiento reaccionan ante él de la misma manera. Las diferencias pueden suponer el que se alcance o no la respuesta farmacológica deseada o que aparezcan o no efectos adversos, a veces graves.

Estas variaciones interindividuales dependen de diversos factores (edad, sexo, estado nutricional, peso...), y cada vez existen más datos de que una parte importante de la variabilidad está determinada genéticamente. Nuevas evidencias sobre las variantes genéticas que afectan a la farmacodinamia de los medicamentos (mecanismo de acción, dianas farmacológicas) o a su farmacocinética (absorción, distribución, eliminación) se han unido a los ejemplos ya clásicos del polimorfismo genético del Citocromo P450 o de las diferencias en la capacidad de acetilación de la isoniazida. Hoy en día se han identificado múltiples polimorfismos en los

genes que codifican los enzimas y las proteínas implicadas en la acción, metabolismo, etc. de los fármacos.

Todo ello ha dado lugar al desarrollo de nuevas disciplinas cuyo principal objetivo es estudiar **cómo la genética afecta a la respuesta a los fármacos**, con la finalidad de poder desarrollar unas terapias más individualizadas: la Farmacogenética y la Farmacogenómica.

## DEFINICIÓN

Aunque pueden encontrarse diferentes definiciones de estos términos e incluso a veces se usan como sinónimos, las que propone la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica, de reciente creación en España, son:

**Farmacogenética:** Estudio de las bases genéticas que influyen en la respuesta individual a los fármacos. (Si se aplica este medicamento al paciente, ¿Qué beneficio o riesgo se puede prever a partir del conocimiento de su genotipo?)

**Farmacogenómica:** Estudio de las bases genético-moleculares de las enfermedades y aplicación de la tecnología genómica al diseño y desarrollo de fármacos. (Si determinada enfermedad está relacionada con unos determinantes genéticos, ¿Qué medicamentos específicos se pueden desarrollar frente a ella?).

Ambas, por tanto, proporcionarían bases para una "medicina individualizada", que permitiera que los pacientes recibieran los fármacos más eficaces, seguros y específicos.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Aunque aún queda un largo camino por recorrer hasta integrar la Farmacogenética y Farmacogenómica en la práctica clínica diaria, la investigación en estos campos es cada vez mayor tanto por parte de diferentes instituciones y grupos de investigadores como por Compañías Farmacéuticas. Mencionábamos al respecto la constitución en España de una Sociedad que agrupa a los

investigadores en la materia.

En el campo de la Farmacogenética se han desarrollado métodos simples de análisis de DNA, para identificar, previa a la administración de un medicamento, a aquellos pacientes susceptibles de presentar respuestas anormales a los fármacos. (Paneles de SNPs (Polimorfismos de un único nucleótido) o *microarrays gene chips*). Se están usando pruebas de genotipado, asimismo, para realizar ajustes de dosis, tales como las de medicamentos antidepresivos.

Además, se están incluyendo cada vez más estudios farmacogenéticos en los ensayos clínicos con medicamentos para identificar subgrupos de pacientes en los que se pueda predecir una respuesta positiva o indeseada al fármaco.

En la Farmacogenómica, uno de los ámbitos de mayor desarrollo es el de la Oncología. En los últimos años se han registrado fármacos específicos frente a determinados receptores que se sobreexpresan en determinados tumores (trastuzumab, cetuximab, erlotinib)

El desarrollo en un próximo futuro de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica supondrá dar respuesta a cuestiones tales como la validez de los tests farmacogené-

ticos disponibles en la actualidad, la eficiencia del uso de estos tests medida a través de estudios farmacoeconómicos o los problemas éticos relacionados con el manejo de la información genética. Deberá disponerse además de un marco regulatorio por parte de las autoridades sanitarias responsables del registro de medicamentos que incorpore la necesidad de estudios farmacogenéticos en el desarrollo de los medicamentos y en la farmacovigilancia posterior.

Es en cualquier caso de capital importancia el aumentar la formación pre y posgraduada en estas materias de los diferentes profesionales sanitarios, contemplando siempre la necesidad de un abordaje multidisciplinar de las mismas.

## ALGUNAS FUENTES DE INTERES

### Internet:

[www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org): The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base  
[www.nigms.nih.gov/pharmacogenetics/](http://www.nigms.nih.gov/pharmacogenetics/): NIH NIGMS Pharmacogenetics Research Network

### Revistas:

- Personalized Medicine
- Pharmacogenomics
- Nature Genetics
- Pharmacogenomics Journal

## ALERTAS DE FARMACOVIGILANCIA

### Ketorolaco: medicamento de uso hospitalario

En el marco de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de los Antiinflamatorios No Esteroídicos (AINE), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha publicado en febrero de 2007 una Nota Informativa (2007/02) sobre la restricción de la dispensación de ketorolaco al ámbito hospitalario. En ella se indica que el riesgo de desarrollar complicaciones graves de úlcera péptica es mayor con ketorolaco que con otros AINE, y que el incremento de riesgo puede ser importante cuando se utiliza fuera de las condiciones de uso autorizadas (uso, según la propia nota, muy extendido en España).

A la vista de todo ello, la AEMPS dispone que:

1. Los medicamentos que contienen ketorolaco pasan a tener la calificación de **Uso Hospitalario desde el 1 de abril de 2007**. A partir de esa fecha, no se encontrarán disponibles en oficinas de farmacia.

2. El uso de ketorolaco deberá limitarse estrictamente a sus indicaciones autorizadas:

- Tratamiento a corto plazo de dolor postoperatorio moderado o grave

- Tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico (sólo vía parenteral)

3. La dosis máxima diaria es de 90 mg (60 mg en ancianos)

4. El tratamiento con ketorolaco debe iniciarse en el medio hospitalario. La duración máxima del tratamiento parenteral no debe superar 2 días. En tratamientos orales o combinados no se deben superar los 7 días. Recuerda asimismo la Nota la importancia de notificar las

sospechas de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

### Rosiglitazona y Pioglitazona: incremento del riesgo de fracturas

La nota informativa 2007/05 de la AEMPS alerta sobre el aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con antidiabéticos orales del grupo de tiazolidindionas rosiglitazona y pioglitazona, encontrada en los ensayos clínicos de estos medicamentos.

Por lo que se refiere a rosiglitazona, los datos proceden principalmente del estudio ADOPT, ensayo doble-ciego, aleatorizado, que comparaba rosiglitazona con metformina y glibenclamida en monoterapia. Incluyó más de 4.600 pacientes y el seguimiento fue de 4 a 6 años.

La información de seguridad sobre pioglitazona procede del estudio PROactive, ensayo controlado frente a placebo de más de tres años de seguimiento, con más de 5.200 pacientes.

En ambos casos el incremento en número de fracturas sólo afectó a mujeres, sin que hubiera diferencias frente a placebo u otros tratamientos en pacientes varones. La mayoría de las fracturas se produjeron en las extremidades superior o inferior. Aún se desconocen el mecanismo de este efecto adverso y los posibles factores de riesgo asociados.

En cualquier caso la nota señala que este incremento de riesgo de fracturas debe tenerse en cuenta en la atención prestada a mujeres en tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que el inicio del mismo se esté considerando.

## NOVEDADES EN EL HOSPITAL

**ALTAS** Los siguientes medicamentos han sido incluidos en la Guía Farmacoterapéutica por acuerdo de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, en sus reuniones de 28 de noviembre de 2006, 30 de enero y 27 de marzo de 2007:

### ATORVASTATINA

(Zarator®) 80 mg  
Presentación que se une a las ya disponibles de 10, 20 y 40 mg de este medicamento.

### BIVALIRUDINA

Fármaco anticoagulante para uso en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Comercializado con el nombre de *Angiox®*, viales 250 mg

### CAPECITABINA

Agente antineoplásico, anti-metabolito, del grupo de fluoropirimidinas y de administración oral, indicado en carcinomas colorrectal metastático y de mama localmente avanzado o metastático. Incluidas las presentaciones de 150 y 500 mg en comprimidos. (*Xeloda®*)

### DAPTOMICINA

Antibiótico lipopeptídico autorizado para tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos por bacterias grampositivas. Registrado como *Cubicin®* 350 mg polvo para perfusión IV.

### LOPINAVIR/RITONAVIR

(*Kaletra®*)  
200/50 mg comprimidos.- Alternativa a la actual presentación en cápsulas, con una

posología más simple (2 comprimidos frente a 3 cápsulas) y estable a temperatura ambiente a diferencia de aquellas.

### PALIFERMINA

Factor de crecimiento queratinocítico humano recombinante, indicado para disminuir la incidencia, duración y gravedad de la mucositis en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tra-

tamiento mieloablativo que precisen tratamiento con células madre hematopoyéticas autólogas. Su nombre comercial es *Kepivance®* y se presenta en viales de 6,25 mg

### PEGAPTANIB

(*Macugen®* 0,3 mg jeringa)  
Medicamento de administración intravítrea para tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad.

### TIGECICLINA

Registrado con el nombre de *Tygacil®* (50 mg vial), es un antibiótico de un nuevo grupo, glicilglicinas, activo frente a grampositivos y a algunos bacilos gramnegativos e indicado para tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales y de piel y tejidos blandos.

## Medicamentos genéricos...

viene de pág. 1

### ¿QUÉ SIGNIFICA ENTONCES?

Significa que cuando se realiza un estudio de bioequivalencia la diferencia entre los parámetros farmacocinéticos de medida entre un medicamento y otro debe estar dentro de unos límites, universalmente aceptados, que aseguran que esa diferencia carece de relevancia clínica.

Hemos dicho que, según la Ley, un genérico debe haber mostrado ser bioequivalente con un medicamento de referencia, esto es, que en el organismo humano se debe comportar igual que aquél, con idénticas eficacia y seguridad. Esta bioequivalencia se demuestra mediante el estudio comparativo de su biodisponibilidad, basándose en el principio de que iguales niveles en sangre de un mismo fármaco producen efectos farmacológicos iguales. Dos medicamentos con el mismo principio activo se consideran bioequivalentes cuando, tras la administración de una misma dosis en idénticas condiciones, presentan una biodisponibilidad similar, esto es, la cantidad de principio activo y la velocidad a la que pasa a la circulación se encuentran dentro de un intervalo considerado equivalente.

Los estudios de biodisponibilidad se realizan en un número de entre 12 y 36 voluntarios sanos, son aleatorizados y doble-ciego, generalmente cruzados. Se administra una dosis única y se realizan sucesivas extracciones de sangre a los sujetos para medir una serie de parámetros:

- **Cmax:** Concentración máxima en sangre que alcanza el principio activo tras la administración de una dosis.
- **Tmax:** Tiempo en el que se alcanza Cmax.
- **ABC (AUC):** Área bajo la curva concentración plasmática/tiempo tras la administración de una dosis. Cuantifi-

ca la cantidad de total de fármaco disponible en la sangre.

Estos parámetros se analizan de acuerdo a unas pautas que están normalizadas y son comunes a todas las agencias reguladoras: EMEA (UE), FDA (EEUU) ARGPM (Australia). En concreto, los datos se presentan como el Intervalo de confianza al 90% (IC90%)

**Según la Ley, un genérico debe haber mostrado ser bioequivalente con un medicamento de referencia, esto es, que en el organismo humano se debe comportar igual que aquél, con idénticas eficacia y seguridad.**

del cociente entre las medias de AUC y Cmax del genérico y del medicamento de referencia y se consideran bioequivalentes aquellos medicamentos en los que el IC 90% de esa razón de las medias está dentro de unos límites de 80-120% (80-125% para parámetros transformados logarítmicamente). En la práctica, para que el IC90% se encuentre entre 0,8 y 1,25, la razón de las medias debe estar cerca de 1, como se muestra en el esclarecedor ejemplo recogido por McLachlan y cols. en un reciente artículo.<sup>1</sup>

En la práctica, diversos estudios realizados a partir de los datos procedentes de estudios de bioequivalencia muestran que esa diferencia incluso no suele superar el 4%<sup>2</sup>

Pero además, y esto a veces se calla,

los estudios de bioequivalencia no están específicamente diseñados para los genéricos. También son usados para demostrar equivalencia entre diferentes formulaciones de fármacos de marca, por ejemplo entre la formulación usada en los ensayos clínicos precomercialización y la posteriormente comercializada, en muchos casos diferente a aquella; o cuando se comercializa una nueva forma farmacéutica o dosificación. Es decir que el famoso y mal entendido  $\pm 20\%$  también se aplica, por ejemplo, cuando de un medicamento de marca, hasta ahora en comprimidos, se comercializa una presentación en jarabe y tiene que demostrarse que es bioequivalente con aquel.

Por otra parte, la experiencia en países con un importante mercado de genéricos (EEUU, Reino Unido, Alemania) demuestra que **en la práctica clínica, los genéricos son plenamente intercambiables con los medicamentos de marca**. Hay incluso estudios publicados, como el de Pearce y cols que, analizando más de 5000 medicamentos genéricos<sup>3</sup>, no encontró ningún caso de falta de eficacia o de toxicidad que pudiera atribuirse a diferencias de bioequivalencia respecto al original.

No podemos negar que aún existe un importante porcentaje de prescriptores y de pacientes que recelan del uso de los genéricos. Sabemos además que hay a quien le puede interesar fomentar ese rechazo. Puede incluso que tengan argumentos para apoyar su postura. Eso sí, el del  $\pm 20\%$  no nos vale.

1. McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked questions about generic medicines. *Aust Prescr* 2007; 30: 41-43

2. Henney J. Review of generic Bioequivalence Studies. *JAMA* 1999; 281: 1995

3. Pearce G, McLachlan AJ, Ramzan I. Bioequivalence - how is it determined, what does it really mean and what use is it? *J Pharm Prac Res* 2004; 34:195-200