

## ¿Podemos fiarnos de los genéricos de fármacos con estrecho índice terapéutico?

**Sergio Daniel SÁNCHEZ ROJAS.**

### PREGUNTA

¿Las diferencias, si las hubiere, entre los genéricos y productos de la marca afecta a los resultados clínicos en fármacos de estrecho índice terapéutico?

### RESPUESTA

Los médicos y los pacientes cuestionan a menudo la seguridad y eficacia de la sustitución de los productos farmacéuticos de marca por genéricos. La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA) aprueba un genérico si ha demostrado ser "idéntico, o bioequivalente, a un medicamento de marca en forma de dosificación, seguridad, potencia, vía de administración, calidad, características de funcionamiento, e indicación terapéutica (1). Un medicamento se considera bioequivalente si presenta propiedades de biodisponibilidad (velocidad y cantidad de absorción) similares al producto con el que se compara (2). La FDA exige que el intervalo de confianza del 90% de estas propiedades caigan dentro del rango 80-125% con respecto a la marca (2,3). La situación en Europa es similar (4).

La FDA proporciona un sistema de codificación, llamado el Libro Naranja, para ayudar a los profesionales a identificar (a efectos de sustitución) la equivalencia terapéutica de un producto, que se considera como tal cuando sea farmacéuticamente equivalente y cumpla con la misma seguridad y parámetros de eficacia (2). Los productos farmacéuticos que la FDA considera terapéuticamente equivalentes recibirán una calificación A (seguido de una letra que indica la forma de dosificación) si se cumplen dichos criterios. Una calificación AB indica que los productos tienen pruebas suficientes para resolver los problemas de bioequivalencia y por tanto se consideran terapéuticamente equivalentes. Sin embargo, también es importante te-

ner en cuenta que los productos genéricos sólo se comparan con los productos de marca y no con los genéricos de otros fabricantes.

Los medicamentos que se sabe presentan un índice terapéutico estrecho, tales como la levotiroxina y la warfarina, son de mayor preocupación, a pesar de que la FDA aprobó la equivalencia terapéutica entre la marca y los productos genéricos. Debido a que existen varias formulaciones de la tiroxina sintética (T4), su bioequivalencia ha sido cuestionada. Un estudio en particular demuestra que sólo unas pocas formulaciones genéricas fueron equivalentes, en comparación con el producto de marca original (5). Sin embargo, cuando la FDA aprobó la sustitución por genéricos de levotiroxina en el año 2004, varias organizaciones lanzaron una declaración conjunta recomendando a los pacientes que continúen tomando el medicamento prescrito por primera vez, debido a que los métodos utilizados para determinar la bioequivalencia no tuvieron en cuenta los niveles de T4 endógena (6). Además, recomiendan que si se realiza un cambio de formulación, los niveles séricos de la hormona estimulante del tiroides (TSH) deben ser reevaluados en 6 semanas, teniendo en cuenta que incluso pequeños cambios en los niveles de TSH pueden potencialmente resultar en efectos adversos (6).

Otro medicamento genérico de índice terapéutico estrecho, cuya bioequivalencia se ha analizado, es la warfarina. Una revisión sistemática y meta-análisis de 47 publicaciones revisadas por

**Sergio Daniel SÁNCHEZ ROJAS**  
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, Spain.

pares encontró que, en los estudios que comparan la warfarina genérica con su producto de marca, los resultados clínicos tales como el cociente internacional normalizado (INR), ajustes de la dosis, y los eventos adversos fueron similares (7). Un análisis retrospectivo, sin embargo, descubrió que el cambio entre las formulaciones parece estar asociado con un mayor riesgo, ya sea para un evento trombótico o sangrado en pacientes tratados con warfarina para la fibrilación auricular (8). Las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, incluyendo la exclusión del uso concomitante de medicamentos, la ausencia de medidas de la adherencia, y la frecuencia de monitorización no estandarizada, pueden limitar la interpretación de los resultados de este estudio. Sin embargo, cuando se plantea un cambio de un producto de marca a un genérico bioequivalente, o de un genérico a otro, se recomienda vigilar más estrechamente el INR de los pacientes de alto riesgo.

## CONCLUSIÓN:

La FDA determina la equivalencia terapéutica de los productos genéricos a los productos de marca sobre la base de datos suministrados por los fabricantes de los productos genéricos. Muchos se consideran sustituibles por las formulaciones de marca. Sin embargo, es razonable tener cuidado al cambiar los medicamentos de estrecho rango terapéutico, en particular en ausencia de una amplia evidencia en la literatura que sugieran que los resultados clínicos se vean afectados. Por lo tanto, para estos medicamentos, incluyendo la levotiroxina y la warfarina, es especialmente importante la monitorización a intervalos regulares, al igual que se recomienda una monitorización intensa cuando hay otros factores que puedan alterar la respuesta, como cambios en la función renal, los hábitos de vida, la medicación concomitante o el cumplimiento terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

- US FDA. Drugs. Generic drugs: questions and answers. <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/questionsanswers/ucm100100.htm> Accessed March 29, 2012.
- US Department of Health and Human Services. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Office of Pharmaceutical Science. Office of Generic Drugs. Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 32nd ed. 2012. <http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf> Accessed March 29, 2012.
- Williams RL. Therapeutic equivalence of generic drugs: response to National Association of Boards of Pharmacy. April 16, 2007. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/Abbreviated-NewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073224.htm> Accessed March 29, 2012.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of bio-equivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\*\*.
- Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, et al. Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277:1205-13.
- American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the US Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid*. 2004; 14: 486.
- Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514-26.
- Ghate SR, Biskupiak JE, Ye X, et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 701-12.
- Henderson JD, Esham RH. Generic substitution: issues for problematic drugs. *South Med J* 2001; 94: 16-21.

**NOTA:** Esta consulta ha sido adaptada de Medscape Pharmacists, publicado el 30 de abril de 2012. Respuesta de Respuesta de Jenny A. Van Amburgh, PharmD. Asistente del Decano de Asuntos Académicos y Profesor Clínico Asociado de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Northeastern, Director del Equipo de Farmacia Clínica y Director del Programa de Residencia, Harbor Health Services, Inc., Boston, Massachusetts.