



un am  
FACULTAD DE QUÍMICA

# El papel de la bioequivalencia in vivo y los medicamentos de estrecho margen terapéutico

## Caso de COFEPRIS y la situación de la región

Dra. Helgi Jung Cook  
helgi@unam.mx

# Presentación

- Lineamientos de Bioequivalencia. Secretaría de Salud
- Fármacos de estrecho margen terapéutico
- Criterios para demostrar la intercambiabilidad
- Situación COFEPRIS



# MEDICAMENTOS

Autoridad Sanitaria

Seguridad



Calidad



Eficacia





# SECRETARÍA DE SALUD. ESTRUCTURA

Secretario de Salud

Unidad de Análisis Económico

Subsecretaría de Innovación y Calidad

Subsecretaría de Prevención y Promoción para la Salud

Subsecretaría de Administración y Finanzas

Unidad de Vinculación Y Participación Social

Comisión Coordinadora de Institutos de Salud y Hospitales de Alta especialidad

COFEPRIS

Comisión Nacional de Arbitraje Médico

Comisión Nacional de Bioética

Consejo de Salubridad General

México  
✓ Lineamientos de Bioequivalencia



- Tipo de pruebas para documentar la intercambiabilidad
- Guías



Grupo de expertos:  
UNAM: Facultad de Medicina  
UNAM: Facultad de Química  
Instituto Politécnico Nacional  
Academia Nacional de Medicina  
INER  
COFEPRIS  
CSG

- Medicamento de refererencia
- Aprobación de protocolos de bioequivalencia
- Guías



Grupo asesor

(Cuarta Sección) DIARIO OFICIAL		
ACARBOSA	Tabletas	C*
DICLOFENACO	Solución (spray)	A
DINANOSINA	Tableta	C
DINANOSINA	Cápsula	C
DIHIDROERGOCRISTINA METANOSULFATO / PIRACETAM	Solución	A / A
DIPROPIONATO DE BETAMESONA Y FOSFATO SÓDICO DE BETAMESONA	Suspensión inyectable	C
DOLUTEGRAVIR	Tableta	C
DUTASTERIDA / CLORHIDRATO DE TAMUSOLINA	Cápsula	C / C voluntarios masculinos sanos
EFAVIRENZ / EMTRICITABINA / TENOFVIR	Tableta	C / C / C
EFAVIRENZ / EMTRICITABINA / TENOFVIR, FUMARATO DE DISOPROXILO DE	Tableta	C / C / C
ENANTATO DE NORETISTERONA	Solución inyectable oleosa	C
EPLERENONA	Tableta recubierta	C
ESOMEPRAZOL ESTRÓNCICO	Cápsula de liberación prolongada	C
ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS GRASOS DE OMEGA 3	Cápsula	A
ETRAVIRINA	Tableta	C
FOSAMPRENAVIR CÁLCICO	Tableta recubierta	C
FOSFATO DE CLINDAMICINA	Solución tópica	A
FOSFOMICINA	Cápsula (gránulos)	C
TEMOZOLAMIDA	Tabletas	B***

Denominación Genéricare s	Forma Farmacéutica (consideración de uso)	Concentración	Frac ción( Art. 226 LGS)	Denominación Distintiva	Registro Sanitario	Titular	Situación actual	Indicación terapéutica
CARVEDILOL	Tableta	6.25 mg y 25 mg	IV	DILATREND	034M92 SSA	Productos Roche S.A. de C.V.	Prorrogado	Insuficiencia cardiaa, antihipertensivo.
CASOPOFUN GINA, Acelato de	Solución(inye ctable)	70 mg/ 1.8 mL y 50 mg/ 1.3 mL	IV	CANCIDAS	555M2000 SSA	Schering-Plough S.A. de C.V.	Prorrogado	Antimicótico.
CEFACTOR(m onohidratado)	Tableta(libera ción prolongada)	375 mg/ 750 mg	IV	CECLOR 12 HR	196M95 SSA	Takeda México, S.A. de C.V.	Prorrogado	Antibiótico(cefalospor ina).
CEFLACOR(m onohidratado)	Suspensión (oral)	250 mg / 5 mL y 375 mg / 5 mL	IV	CECLOR	0706M79 SSA	Takeda México S.A. de C.V.	Prorrogado	Antibiótico (cefalosporina) para infeccione ocasionadas por gérmenes sensibles.
CEFADROXIL O(monohidrata do)	Cápsula	500 mg	IV	DURACEF	90251 SSA	Bristol-Myers Squibb de México S. de R.L. de C.V.	Prorrogado	Antibiótico(cefalospor ina) para infecciones ocasionadas por gérmenes susceptibles.
CEFADROXIL O(monohidrata do)	Suspensión (oral)	125 mg / 5 mL 250 mg / 5 mL y 500 mg / 5 mL	IV	DURACEF	90253 SSA	Bristol-Myers Squibb de México, S. de R.L. de C.V.	Prorrogado	Antibiótico(cefalospor ina) para infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, de piel y tejidos blandos del tracto genitourinario, osteomielitis y artritis séptica.
CEFALEXINA (monohidratado )	Cápsula	250 mg	IV	KEFLEX	72726 SSA	Eli Lilly y Compañía de México S.A. de C.V.	Prorrogado	Antibiótico(cefalospor ina) para infecciones ocasionadas por gérmenes suceptibles.

# Medicamentos genéricos

## Estudios de Bioequivalencia

- **Supuestos básicos:** El efecto depende de la concentración del fármaco en el sitio de acción
- La concentración del fármaco en el sitio de acción está relacionada con la velocidad de absorción y la cantidad absorbida
- Los productos farmacéuticos, cuyos niveles plasmáticos sean similares, presentarán un efecto farmacológico similar

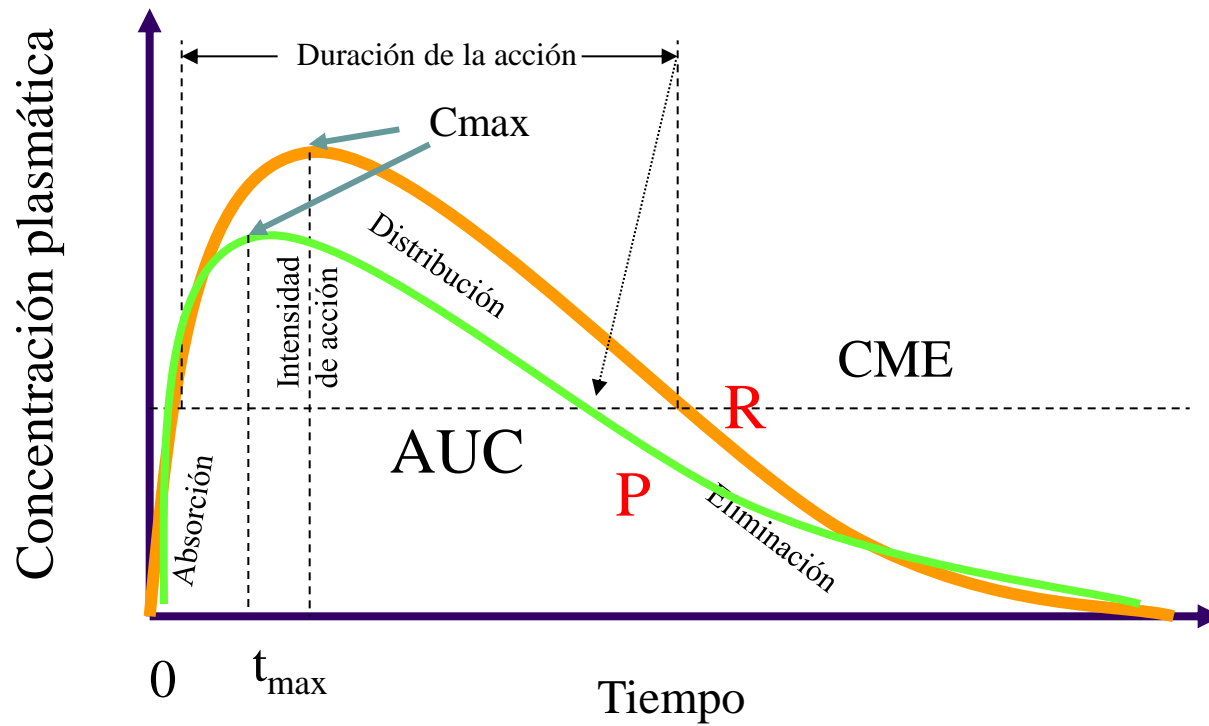


# Bioequivalencia *in vivo*

- Equivalentes farmacéuticos **cuya velocidad y cantidad absorbida** no es estadísticamente diferente al ser administrados a voluntarios sanos o pacientes, bajo condiciones experimentales controladas.
- Cmax: Relacionado con la velocidad de absorción y la cantidad absorbida
- AUC: Relacionado con la cantidad absorbida
- Tmax: Relacionado con la velocidad de absorción

# Niveles plasmáticos y su relación con el efecto

Parámetros:  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC



# Fármacos de estrecho margen terapéutico

## Diferentes definiciones

- Aquellos fármacos que, pequeñas variaciones en los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones sub-terapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas)
- Asociado a una pendiente pronunciada en la curva dosis respuesta.

# Fármacos de dosis crítica

- Aquellos en los cuales ligeras diferencias en la dosis o concentración dan lugar a falla terapéutica o a reacciones adversas serias.
- ✓ Variedad de términos: estrecho índice terapéutico, estrecho rango terapéutico, ventana terapéutica estrecha, dosis críticas

# FÁRMACOS ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

## Ejemplos

Carbamazepina	4 - 12 mg/L
Digoxina	0.5 -2.1 ng/mL
Fenitoína	10-20 mg/L
Sirolimus	4 – 20 ng/mL
Litio	0.6-1.2 mEq/L
Teofilina	10-20 mg/L
Warfarina	INR 2 -3
Flecainida	0.2 - 1.0 mcg/mL.
Tacrolimus	5 – 15 ng/mL
Ciclosporina	250-400 ng/mL

# Fármacos antiretrovirales

- Efavirenz.
  - Prueba USP in vitro no es predictiva de lo que sucede in vivo (1% SLS)
  - Pruebas realizadas de acuerdo a BCS no son capaces de discriminar entre productos
  - Las concentraciones subterapéuticas de efavirenz pueden ocasionar fallas terapéuticas (niveles menores a 1 µg/mL), lo cual puede dar lugar a resistencia a efavirenz

## COMMENTARY

### Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Efavirenz

RODRIGO CRISTOFOLETTI,<sup>1,2</sup> ANITA NAIR,<sup>3</sup> BERTIL ABRAHAMSSON,<sup>4</sup> D. W. GROOT,<sup>5</sup> SABINE KOPP,<sup>6</sup> PETER LANGGUTH,<sup>7</sup>  
JAMES E. POLLI,<sup>8</sup> VINOD P. SHAH,<sup>9</sup> JENNIFER B. DRESSMAN<sup>3</sup>

# Medicamentos de estrecho margen terapéutico

- Consideraciones
  - Uso en enfermedades crónicas o enfermedades graves
  - Sustitución de marcas podría representar un riesgo para el paciente
  - La evaluación de la bioequivalencia tiene un impacto clínico significativo en los medicamentos conteniendo estos fármacos

Fármacos de estrecho margen terapéutico.

- **Preocupación**

- *Fallas terapéuticas o eventos adversos*

- **Bioequivalencia. Importancia**

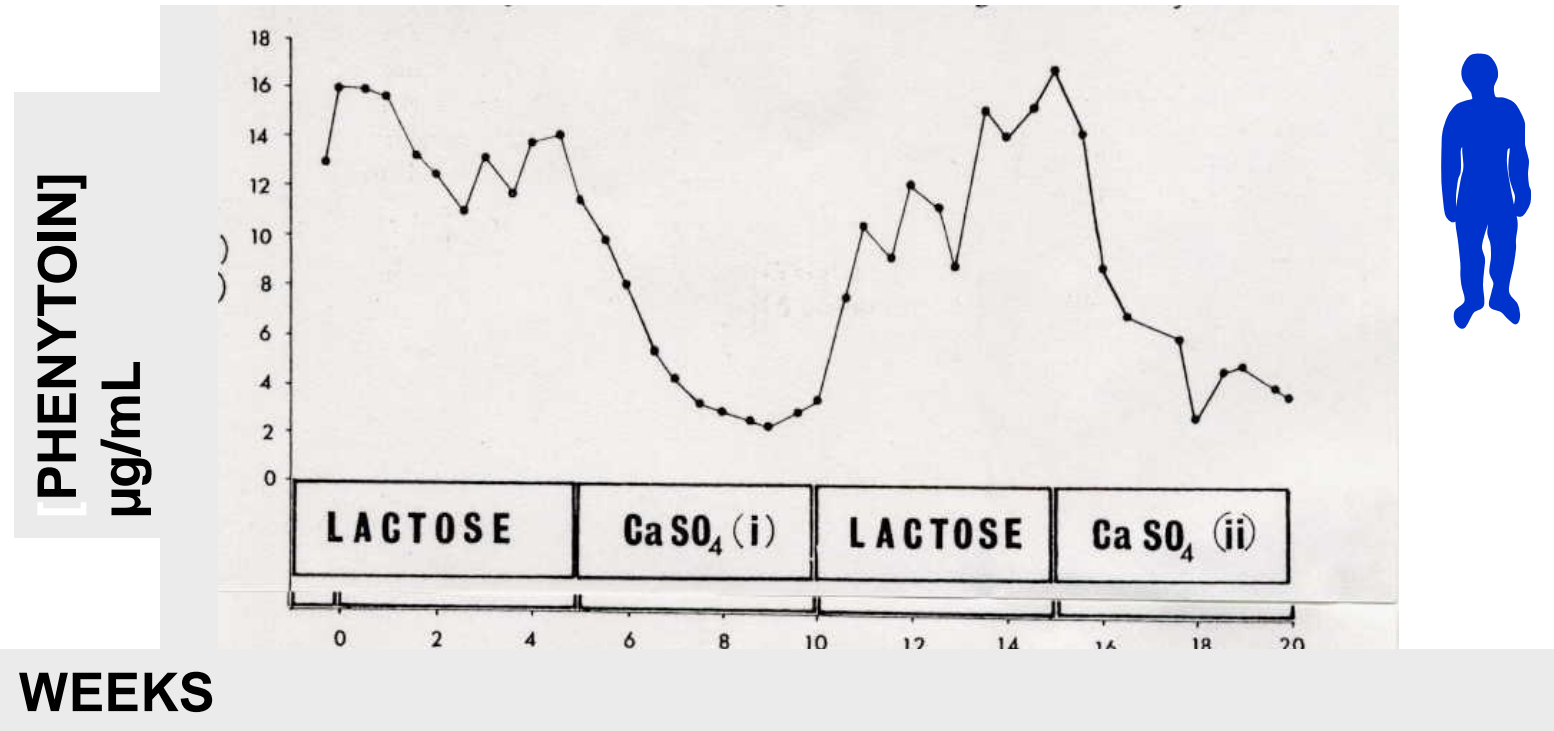
- *Genéricos serán intercambiables con el innovador*

- **Objetivo**

- *Proteger al paciente*

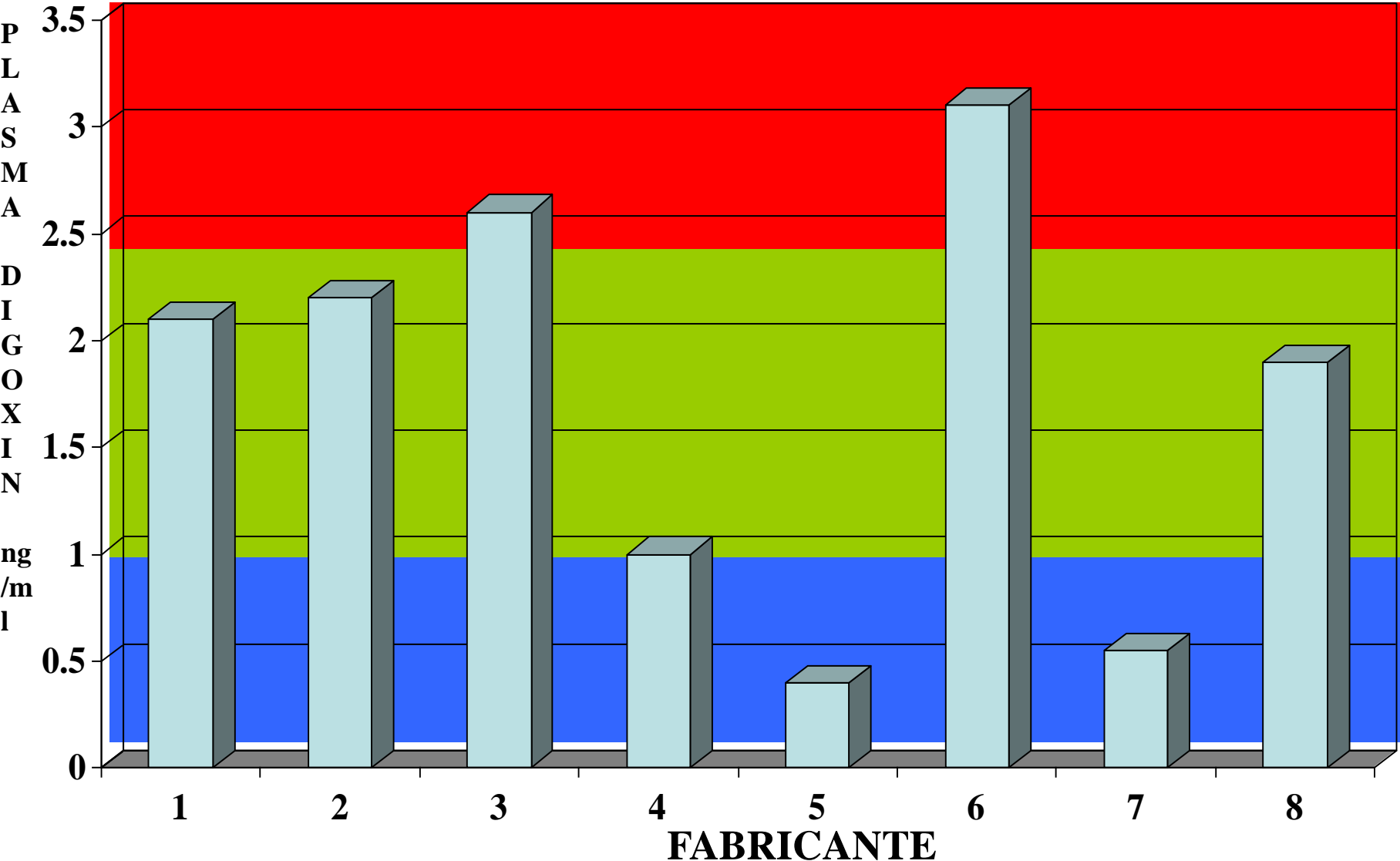


# Cambio en excipientes de fenitoína: toxicidad epidémica



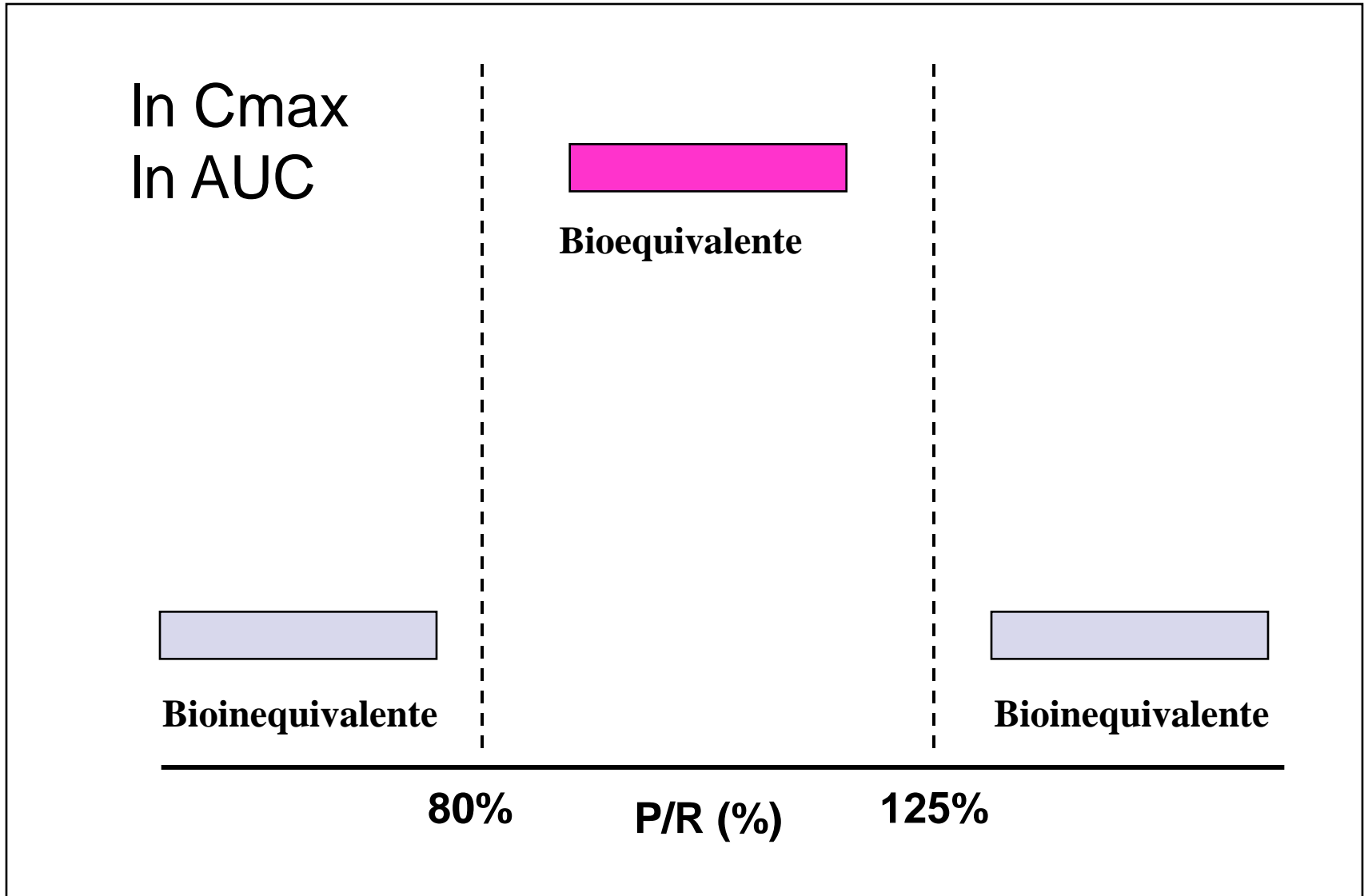
\* Bochner F, et al. Proc Aust Assoc Neurol 1973;9:165-70

# NIVELES EN EL ESTADO ESTACIONARIO DE DIFERENTES FABRICANTES DE DIGOXINA (0.25mg)

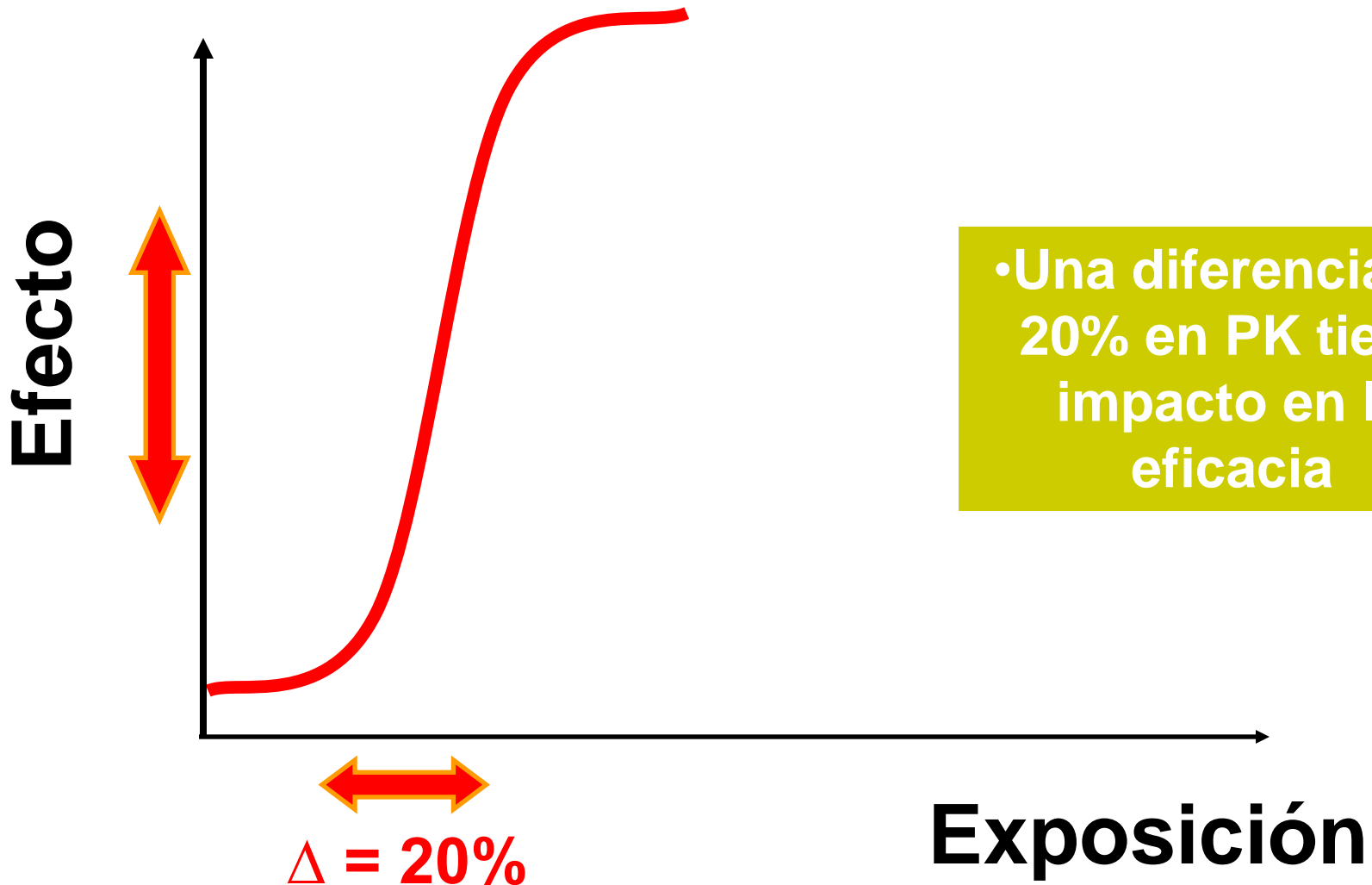




# Estadística Bioequivalencia (90% IC)



# Estrecho margen terapéutico



# Preguntas

1. Son adecuados los criterios de aprobación de los estudios de bioequivalencia para fármacos de estrecho margen terapéutico ej. Inmunosupresores?
- 2.Cuál es la diferencia en costo?
3. ¿Se pueden intercambiar?

**Criterios más rígidos para su registro**

# México



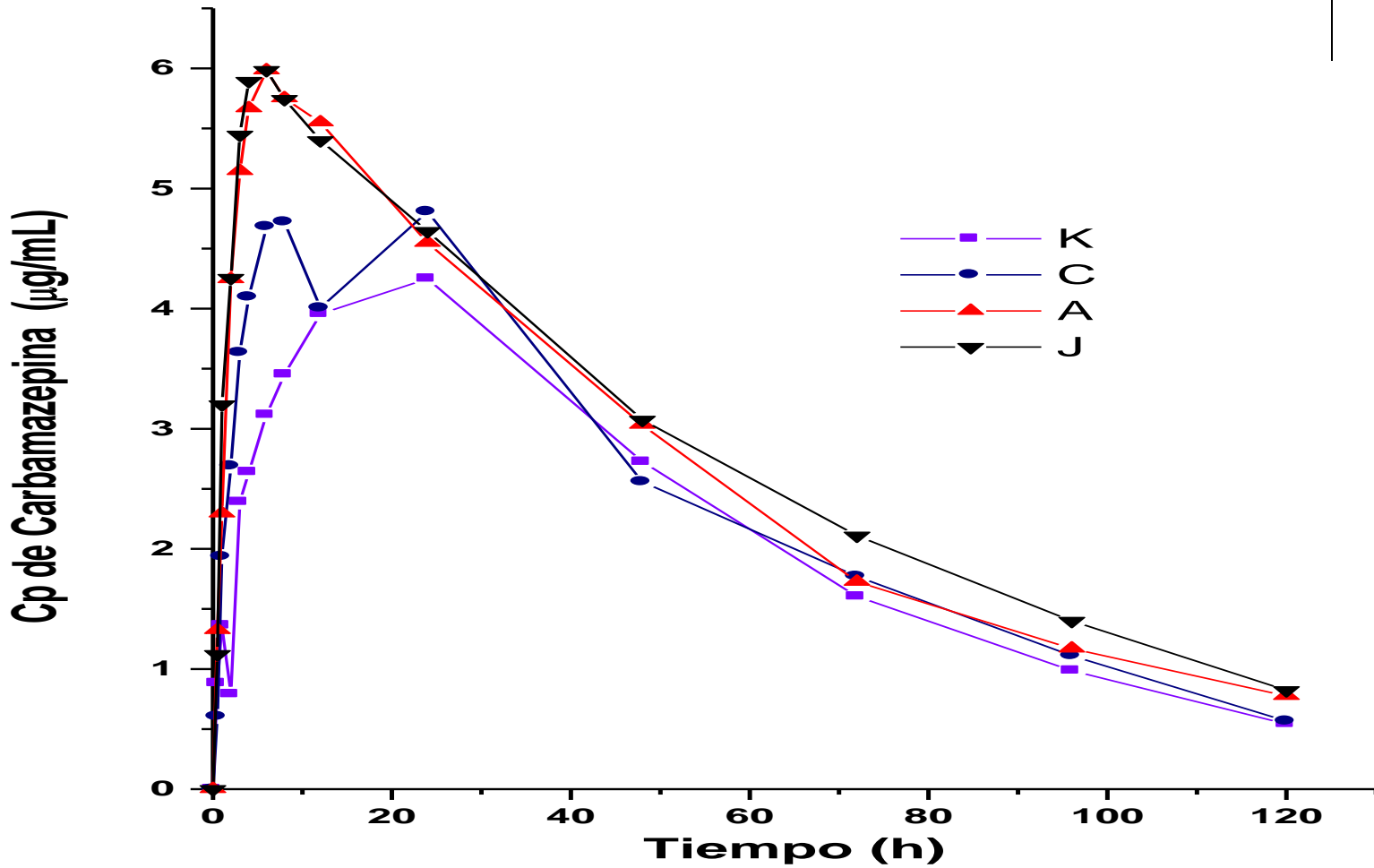
## GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO Y DOSIS CRÍTICA

### 1. OBJETIVO

**Estrecho margen. México**  
**Intervalo de confianza.**  
**90 -111.11% Area bajo la curva**  
**80 -125% Cmax**

1. Digoxina
2. Flecainida
3. Litio
4. Fenitoína
5. Teofilina
6. Warfarina

# Carbamazepina. Tabletas



Jung H. Milan R. Girard Me., Leon F., Montoya M. "Bioequivalence Study Of Carbamazepine Tablets. In Vitro In Vivo Correlation" . Int. J. Of Pharm.152: 37-44 (1997)

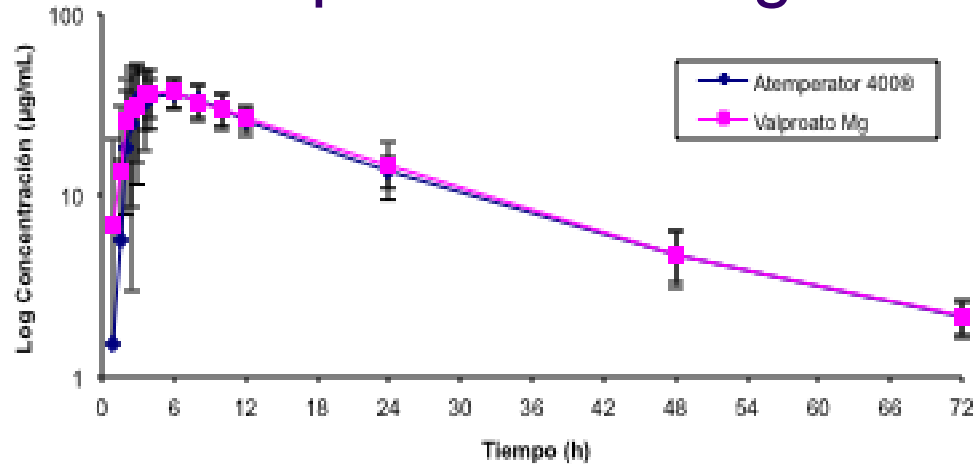


# DIGOXINA

Parámetro farmacocinético	Formulación de prueba (B)	Formulación de referencia (A)	Relación B/A
$C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	2.835 ± 0.832	3.788 ± 1.010	0.779 ± 0.267
$AUC_{0-t}$ (ng x h/mL)	36.095 ± 14.619	35.171 ± 15.523	1.116 ± 0.461
$AUC_{0-\infty}$ (ng x h/mL)	65.076 ± 26.483	66.072 ± 35.401	1.251 ± 1.053

Parámetro farmacocinético	Intervalo clásico	Intervalo de Westlake	Prueba de Anderson-Hauck	Schuirmann		Potencia
				p<0.8	p>1.25	
$\text{Ln } C_{\text{máx}}$ (ng/mL)	65.474 - 82.860	67.268 - 132.732	0.879072	0.8791	0.0000	0.930636
$\text{Ln } AUC_{0-t}$ (ng x h/mL)	90.723 - 117.790	85.192 - 114.807	0.008710	0.0013	0.0100	0.881613
$AUC_{0-\infty}$ (ng x h/mL)	87.176 - 124.216	80.033 - 119.966	0.035639	0.0089	0.0445	0.670223

# Bioequivalencia Valproato de Magnesio



Intervalo de confianza

Cmax: 92.94 - 106.18%

AUC 0- 72h: 100.04 - 105.34%

AUC inf : 99.39 - 105.67%

## Propuesta de especificaciones de potencia para productos de estrecho margen terapéutico

- Productos genéricos deberán cumplir con especificaciones de potencia de 95.0% - 105.0%
- Asegurara que al cambiar entre marcas se proveerán dosis comparables
- Ayudará también a asegurar la consistencia de la dosis liberada a través de su vida útil

# Producto de Referencia y Prueba



Producto de prueba tendrá eficacia semejante al producto de referencia

# Situación de la región

Red PARF Documento Técnico N° 8

**Red Panamericana de Armonización  
de la Reglamentación Farmacéutica**

---

Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (BE)

**Marco para la Ejecución de  
los Requisitos de Equivalencia  
para los Productos Farmacéuticos**

Washington, DC  
Junio del 2011

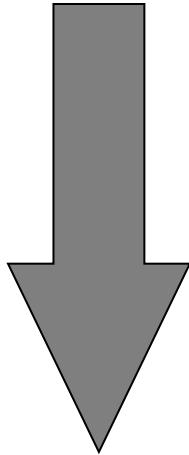
# Red PARF

## *Comentarios*

- De los 98 principios activos analizados, solamente cinco requieren estudios de bioequivalencia en los nueve países estudiados, a saber: ácido valproico, carbamazepina, ciclosporina, fenitoína y verapamilo.
- Los países con mayor número de principios activos a los que se les exigen estudios de bioequivalencia son Canadá (92) y los Estados Unidos de América (88).
- En los países latinoamericanos se ha encontrado el siguiente número de principios activos demandado a los que se les exigen estudios de bioequivalencia: Brasil (87); México (59); Venezuela (15); Chile (15); Argentina (15); Cuba (12) y Costa Rica (8).
- Se observó una similitud entre países de exigencia de estudios de bioequivalencia respecto a principios activos de alto riesgo sanitario, lo que brinda un sólido fundamento para adoptar este criterio de riesgo al momento de tomar decisiones sobre este tipo de exigencias.
- Finalmente, este análisis comparativo demuestra la diversidad de realidades regulatorias en uno de los países analizados.

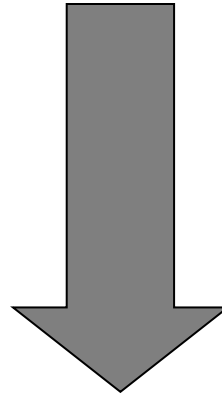
# Medicamentos de estrecho margen terapéutico

**Calidad - Seguridad - Eficacia**



**Control de calidad**

**Aseguramiento de calidad**  
(Buenas prácticas de manufactura)



**Estudios de bioequivalencia**

GRACIAS



*Rectoria y Biblioteca Central*

***Por mi raza hablará el espíritu***