

J. R. Azanza
B. Sadaba
A. Manubens
E. Quetglas

Consideraciones farmacológicas sobre medicamentos genéricos. Relevancia del concepto de bioequivalencia en fármacos antiepilépticos

Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Navarra

La promoción del desarrollo de medicamentos genéricos es una de las medidas prioritarias para reducir el coste de la terapéutica farmacológica. La autorización para la comercialización de medicamentos genéricos exige la demostración de bioequivalencia con el medicamento original en un tipo de ensayo clínico bien estandarizado. El criterio que manejan la Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento para aceptar la bioequivalencia entre dos formulaciones establece que el intervalo de confianza al 90% de los cocientes de las medias geométricas entre la formulación test y la de referencia para el área bajo la curva (AUC test/AUC referencia) y para la concentración plasmática máxima, C_{\max} (C_{\max} test/ C_{\max} referencia) debe estar comprendido entre el 80-125%, datos transformados logarítmicamente. Algunos fármacos, y entre ellos los antiepilépticos, presentan algunas características que los hacen en cierta medida especiales y que es posible que deban ser consideradas a la hora de diseñar los estudios de bioequivalencia. Entre ellas pueden destacarse: la farmacocinética no lineal y el índice terapéutico reducido. Es posible que la adopción de medidas específicas dentro del diseño de los estudios de bioequivalencia, como la elección de la dosis más discriminante y la valoración cuidadosa del impacto del índice terapéutico reducido, resulten importantes. En cualquier caso con los criterios actuales siempre habrá un pequeño porcentaje de la población, como máximo un 10%, en los que los medicamentos genéricos y el original presenten una biodisponibilidad distinta y con ello efectos diferentes a los esperados, bien sea por exceso, bien por defecto. Esto puede suceder con cualquier genérico, aunque los problemas sólo

se reconocerán en los fármacos que presentan un índice terapéutico reducido.

INTRODUCCIÓN

La reducción de los costes del tratamiento farmacológico es un objetivo prioritario de la terapéutica actual que está sometida a la presión, difícilmente soportable, del encarecimiento paulatino y considerable de los nuevos medicamentos. Dentro de las actividades dirigidas a reducir este tipo de costes, el uso de fármacos genéricos tiene un papel relevante una vez que el medicamento original ha perdido su patente.

Los medicamentos genéricos contienen el mismo fármaco que el medicamento original, pero difieren, aunque no siempre, en el proceso de producción, en los excipientes contenidos en el medicamento, en la apariencia, en el laboratorio fabricante o en el precio. Puesto que las agencias reguladoras permiten la comercialización sin que estos medicamentos deban ser sometidos de nuevo a todo el proceso de investigación preclínica o clínica, el coste final es mucho más reducido y ello hace posible que puedan ser comercializados a un precio muy inferior al de las marcas, de ahí que el interés de los medicamentos genéricos se concrete únicamente en términos económicos.

La disponibilidad de un medicamento genérico depende exclusivamente de la posibilidad técnica de fabricarlo y de la pérdida de la patente del medicamento original, y puesto que esto último afecta a todos los medicamentos debe esperarse el desarrollo de genéricos de casi cualquier medicamento que pierda su patente y que comercialmente resulte rentable.

Los fármacos antiepilépticos no son una excepción, por lo que en los últimos años han comenzado a comercializarse

Correspondencia:
José Ramón Azanza
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona
Correo electrónico: jrazanza@unav.es

genéricos de carbamazepina, fenitoína, valproato, lamotrigina, gabapentina y topiramato y probablemente en el futuro continuarán comercializándose los restantes.

En un mercado tan sensible como el farmacéutico en el que pueden llegar a mezclarse términos de salud de los individuos, con conceptos de beneficios económicos industriales, cualquier incidente externo, y los genéricos pueden considerarse como tales, supone la presencia de controversias, a menudo públicas, que pueden tender a crear dudas y desde ellas desconfianza por parte de algunos de los protagonistas de la historia: médicos y pacientes. Éste es el caso de los antiepilépticos, cuyos genéricos han sido puestos en duda por numerosas publicaciones que han señalado las posibles consecuencias clínicas y económicas que un fallo terapéutico podría generar tras la sustitución por un genérico en una enfermedad como la epilepsia.

El objetivo de este artículo es intentar clarificar esta cuestión bajo el punto de vista estrictamente farmacológico, eludiendo en cualquier caso entrar en otro tipo de cuestiones que no se incluyen dentro del ámbito de la farmacología y sí de la política sanitaria.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS SOBRE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

La ley 29/2006, de 26 de julio, que establece las garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, define el medicamento genérico como «todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad».

Siguiendo con definiciones, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) señala que dos productos son bioequivalentes «si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades tras la administración en la misma dosis son similares hasta el grado de que sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad serán esencialmente los mismos»¹.

La Food and Drug Administration (FDA) define la bioequivalencia como «la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y extensión a la cual el principio activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción cuando se administran a la misma dosis, bajo condiciones similares en un estudio debidamente diseñado»².

La revisión detallada de las definiciones descritas anteriormente permite destacar un término técnico de indudable importancia que se repite en ellas: la biodisponibilidad. Se trata de un concepto que referido a un fármaco expresa la magnitud y la velocidad a la que se encuentra disponible para ejercer sus efectos farmacológicos una vez que ha sufrido los procesos propios de la absorción desde el lugar en el que ha sido administrado. Sobre la biodisponibilidad de un fármaco, cuando es administrado por vía oral influyen multitud de factores como la fracción que es realmente absorbida en la pared gástrica o en la intestinal, la fracción que es metabolizada por enzimas intestinales o la que es expulsada activamente por glucoproteínas intestinales o es metabolizada en su primer paso por el hígado o es eliminada a través de la bilis y luego es reabsorbida en el intestino, cerrando una circulación enterohepática del fármaco, etc. Es decir, la biodisponibilidad de un fármaco no depende únicamente del proceso de absorción, sino también de la influencia de cada uno de los factores señalados y de otros más que no se mencionarán para no hacer de este texto algo difícil de digerir. Así que para comprender muchas de las cuestiones que se van a comentar a continuación el médico prescriptor debe recordar que la biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral es el resultado final de un elevado número de subprocesos que en gran medida pueden depender de cada sujeto y que esto es lo que justifica que la administración de fármacos por esta vía se acompañe de forma inevitable de variabilidad incluso dentro del mismo sujeto y con el mismo medicamento. La literatura científica está llena de ejemplos que omitiremos comentar por obvios.

Tal y como se acaba de explicar, la biodisponibilidad describe a la cantidad y la velocidad con que un fármaco alcanza la circulación sistémica tras su administración extravascular, lo que se traduce en la consecución de concentraciones en el torrente sanguíneo. Desde aquí deberá difundir a los diversos componentes tisulares, circunstancia que depende de sus características químicas, y alcanzará sus lugares de acción gracias a lo que producirá sus efectos farmacológicos. Por consiguiente, los efectos de un fármaco están producidos por la secuencia de las concentraciones tisulares que a su vez dependen directamente de las plasmáticas. De esta manera puede afirmarse que para un mismo fármaco sus efectos dependen de la secuencia de concentraciones plasmáticas y por ello a igualdad de éstas los efectos deben ser similares³.

Esta consideración es la utilizada para justificar que no hay necesidad de que un medicamento genérico demuestre su eficacia y tolerabilidad en un desarrollo clínico específico puesto que ya lo mostró el medicamento original. Será sufi-

ciente con que demuestre que la velocidad y la cantidad que llega al torrente sanguíneo son similares a las del medicamento original; dicho de otro modo, bastará con que muestre una bioequivalencia similar.

Para demostrar esta propiedad se realizan los denominados estudios o ensayos clínicos de bioequivalencia. En ellos se compara la biodisponibilidad de la formulación genérica con la original, siendo necesario, en general, que ambas contengan la misma cantidad del fármaco y en la misma forma farmacéutica. Tal y como se ha señalado, dos formulaciones, original y genérica, se consideran bioequivalentes cuando se logra demostrar que la biodisponibilidad del fármaco administrado con ambas es similar.

En los estudios de bioequivalencia se utilizan diseños estandarizados que pretenden minimizar la variabilidad interindividual y maximizar la capacidad del estudio para detectar las posibles diferencias que puedan existir entre las formulaciones comparadas.

Estos estudios deben realizarse en sujetos sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 18 y 55 años y un peso corporal normal de acuerdo con los valores aceptados del índice de masa corporal. Se suele exigir que los participantes sean no fumadores y que no tengan antecedentes de abuso de alcohol ni de otras sustancias tóxicas. A todos ellos se les realiza una historia clínica completa, una exploración física y análisis de laboratorio que no deben mostrar ninguna anomalía. El número de sujetos necesario para evaluar la bioequivalencia depende de la variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos del fármaco. Los estudios se realizan con un diseño cruzado en los que cada sujeto recibe ambas formulaciones, original y genérica, habitualmente con una única ad-

ministración, aunque ocasionalmente se realizan también en dosis múltiples. Durante el desarrollo del estudio se estandariza la dieta, la ingesta de líquidos, el ejercicio o la postura y no se permite el consumo de medicación concomitante. Una vez administrado el fármaco se realizan extracciones consecutivas de sangre venosa en tiempos perfectamente definidos previamente y en ellas se procede, *a posteriori*, a determinar la concentración alcanzada por el fármaco.

La disponibilidad de la secuencia de concentraciones plasmáticas de un fármaco a lo largo del tiempo, permite elaborar una representación gráfica mediante una curva temporal de concentraciones en la que se pueden observar algunos parámetros farmacocinéticos que determinan la cantidad y la velocidad de absorción (fig. 1).

De todos los parámetros analíticos, los únicos relevantes en los estudios de bioequivalencia son los que cuantifican la biodisponibilidad; es decir, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$), que viene determinada por la cantidad de fármaco absorbido y por la velocidad a la que se ha absorbido, el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en el tiempo (AUC), parámetro que valora cantidad y velocidad de absorción y también de eliminación y por último, el tiempo en el que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ ($t_{m\acute{a}x}$), que mide de forma sencilla la velocidad de absorción.

En ocasiones pueden realizarse estudios en el estado de equilibrio tras la administración de dosis múltiples en los que se determinarán, además de los citados previamente, otros parámetros farmacocinéticos como el AUC_0 (AUC en un intervalo de administración) y la $C_{m\acute{i}n}$, que permite el cálculo de la fluctuación de las concentraciones¹.

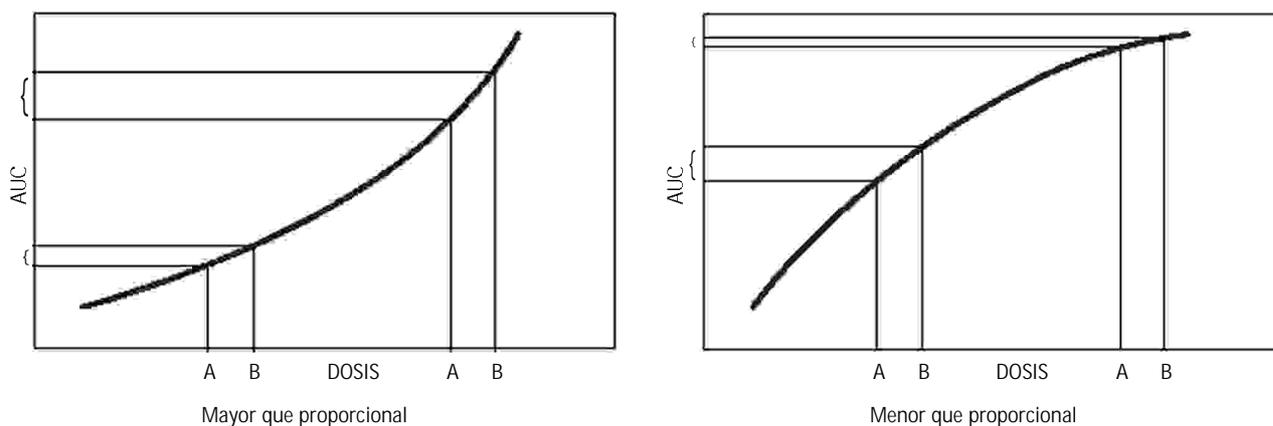


Figura 1

Modelos de farmacocinética no lineal. AUC: área bajo curva.

Lógicamente, los resultados de este tipo de estudios muestran siempre cierta variabilidad entre los sujetos y también en el mismo sujeto, por lo que es excepcional que no existan algunas diferencias en la magnitud de los mencionados parámetros. Por ello las agencias reguladoras han establecido unos límites de tolerancia para las diferencias entre los fármacos, dentro de los cuales se considera que las posibles diferencias carecen de trascendencia práctica y los medicamentos se definen como bioequivalentes. Así, el criterio que manejan la FDA y la EMEA para aceptar la bioequivalencia entre dos formulaciones establece que el intervalo de confianza del 90% de los cocientes de las medias geométricas entre la formulación test y la de referencia para el AUC (AUC test/AUC referencia) y para la $C_{\text{máx}}$ ($C_{\text{máx}}$ test/ $C_{\text{máx}}$ referencia) debe estar comprendido entre el 80-125% (se usan los datos transformados logarítmicamente). También se incluye la valoración de $t_{\text{máx}}$, aunque como parámetro secundario, únicamente cuando es clínicamente relevante.

La EMEA en determinadas ocasiones y siempre que esté debidamente justificado permite un intervalo más amplio para la $C_{\text{máx}}$, que puede situarse entre 75-133%. Habitualmente se trata de fármacos que presentan gran variabilidad farmacocinética (variación del coeficiente de variación intrapaciente mayor del 30%).

Se considera que, una vez que se ha demostrado la bioequivalencia de los medicamentos, cualquiera de ellos producirá efectos similares y por ello pueden utilizarse indistintamente. Como principio de carácter general estos criterios son de aplicación a cualquier fármaco del que se disponga de formulaciones genéricas.

Bioequivalencia y fármacos antiepilépticos

La epilepsia es una enfermedad crónica con gran variabilidad de formas de presentación y grandes fluctuaciones en su evolución, lo que hace que esta enfermedad sea de difícil control. El objetivo de su tratamiento es evitar las crisis a lo largo del tiempo. Los fármacos utilizados en la prevención de las crisis forman un grupo muy heterogéneo, ya que tienen estructuras químicas muy distintas. Además, la mayoría de ellos son complicados de utilizar debido, fundamentalmente, a tres hechos que casi todos comparten: características farmacocinéticas que facilitan la variabilidad, están implicados como diana y como promotores en interacciones farmacológicas con múltiples fármacos y, por último, presentan un índice terapéutico muy reducido, ya que la concentración terapéutica y la tóxica se sitúan en valores cercanos.

Tal y como se ha señalado en la introducción, los fármacos antiepilépticos carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, gabapentina, lamotrigina y topiramato están disponibles en formulaciones genéricas que, lógicamente, han demostrado bioequivalencia respecto a los fármacos originales en las condiciones comentadas con anterioridad.

A pesar de la ineludible demostración de bioequivalencia y del aval que supone la autorización preceptiva, algunos profesionales de la salud y pacientes ponen en duda la ausencia de riesgos asociados a la intercambiabilidad de un antiepiléptico original por su genérico. Esta circunstancia se ha manifestado en diversas encuestas realizadas a profesionales de la salud y a pacientes⁴⁻⁷. En algunas de estas encuestas se ha descrito la aparición de nuevas crisis hasta en dos tercios de los casos en los que se realizó la sustitución y un aumento de los efectos adversos en la mitad de los casos⁵.

En un estudio realizado sobre una muestra de 1.343 pacientes tratados con carbamazepina, valproato o fenitoína, se realizó algún intercambio entre fármacos originales y genéricos o entre distintos genéricos en 251 de los pacientes. En este subgrupo el 70% no experimentó ningún problema, el 8% tuvo problemas atribuibles a la sustitución y en el 9,9% los problemas fueron atribuidos a otras causas⁶.

Los autores reconocen las limitaciones de sus estudios, asumiendo que los efectos atribuidos a la sustitución podrían también deberse a la historia natural de la enfermedad, a enfermedades concomitantes o a una mala adhesión al tratamiento, entre otros factores.

Se han descrito numerosos casos aislados en los que se mostraron variaciones en la eficacia y la tolerabilidad de estos fármacos asociadas al cambio de formulación: reaparición de las crisis⁸, efectos adversos tras la sustitución de ácido valproico⁹, lamotrigina¹⁰ o fenitoína¹¹ por un genérico. En la mayoría de los casos no se describen datos farmacocinéticos.

La Italian Ligue Against Epilepsy consideró que no existen suficientes ensayos clínicos controlados, aleatorizados, diseñados con la potencia suficiente para llegar a una conclusión sobre la eficacia y la relación beneficio-riesgo de los antiepilépticos genéricos¹².

Otros estudios aleatorizados describen similar tolerabilidad entre el fármaco original y el genérico a pesar de existir algunas diferencias en las concentraciones¹³ o similitud en los efectos clínicos y en la biodisponibilidad¹⁴⁻¹⁷.

Existen, por tanto, opiniones e información contrapuestas sobre el uso de genéricos en el tratamiento de la epilepsia, y ello implica controversia si se consideran los riesgos potenciales asociados a los posibles cambios en la biodisponibilidad provocados por la sustitución de una formulación original por la genérica. Un repaso muy resumido de las características farmacológicas de los fármacos implicados (tabla 1) puede servir para clarificar algunas de las posibles dudas.

Carbamazepina

Presenta una absorción lenta e incompleta, cinética no lineal e índice terapéutico reducido. La cinética no es lineal debido a que la carbamazepina es capaz de autoinducir su propio metabolismo de un modo dependiente del tiempo¹⁸. Esto se traduce en una reducción de su semivida de eliminación que es evidente después de 2 semanas de tratamiento. Fruto de su metabolismo microsomal se forma un metabolito, 10,11-epoxi carbamazepina, que presenta una actividad similar, pero cuya acumulación produce toxicidad^{19,20}.

La carbamazepina es un antiepiléptico generalmente bien tolerado, pero implicado en múltiples interacciones que tienen su origen en la capacidad de este fármaco para inducir la actividad de las isoenzimas ligadas al citocromo P450²¹.

Sus principales efectos adversos (náuseas, somnolencia, diplopía, vértigo, ataxia, secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia) son dependientes de la concentración²¹. Se recomienda ajustar de forma individual las dosis procediendo a monitorizar las concentraciones plasmáticas, para lo que se determina el valor de la C_{min} (concentración previa a una dosis) que debe situarse entre 4 y 8 mg/l.

Fenitoína

La absorción de la fenitoína es completa, pero lenta, especialmente cuando se administran dosis elevadas. Más del 95% se elimina por hidroxilación microsomal hepática, que se satura con concentraciones superiores a 10 mg/l, lo que justifica que la farmacocinética no sea lineal al depender de la dosis administrada. Los incrementos de dosis pueden generar concentraciones mayores a las esperadas y además pueden aumentar la semivida de eliminación, lo que condi-

Tabla 1

Características farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos

| | Carbamazepina | Fenitoína | Gabapentina | Lamotrigina | Topiramato | Valproato |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Cinética | No lineal. | No lineal. | No lineal. | Lineal | Lineal | No lineal. |
| Dosis | Dosis dependiente decreciente | Dosis dependiente creciente | Dosis dependiente decreciente | | | Dosis dependiente decreciente |
| Rango terapéutico | 4-11 mg/l | 8-20 mg/l | 5-10 mg/l | Amplio | 2-5 mg/l | 50-100 mg/l |
| Absorción | | Aumentada con alimentos | | Retrasada con alimentos | Retrasada con alimentos | Retrasada con alimentos |
| F (%) | 72-96 | 80-100 | 55-65 | 97 | 80 | 97 |
| t_{max} (h) | 4-24 | 4-12 | 2 | 2,5 | 1,5 - 4 | 1-4 |
| Distribución | | | | | | |
| Vd (l/kg) | 0,8-2 | 0,5-0,8 | 0,8 | 0,9-1,2 | 0,5-0,8 | 0,15-0,4 |
| Unión a proteínas (%) | 70-80 | >85 | 0 | 10 | 10-20 | 80-95 |
| Eliminación | | | | | | |
| Cl (ml/m/kg) | 0,07-1,3 | 0,02 | — | — | — | 0,01 |
| Renal inalterada (%) | <5 | <5 | >80 | | 80 | <5 |
| Metabolismo (%) | Autoinducción | Saturable | | | | |
| Metabolitos activos | 10,11 epóxido | No | No | No | No | 2-en valproico |
| t_+ (h) | 12-17 | 6-12 | 5-7 | 29 | 21 | 5-20 |

ción que el equilibrio estable tarde más tiempo en alcanzarse y que en caso de intoxicación el fármaco tarde más tiempo en eliminarse.

Al igual que la carbamazepina, es un fármaco con múltiples interacciones. Produce efectos adversos concentración-dependientes y por encima de 20 mg/l se pueden apreciar nistagmo, disartria, ataxia, visión borrosa, diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, encefalopatía, coma y convulsiones. Produce además otros efectos adversos que no están relacionados con la dosis^{22,23}.

Ácido valproico

Se absorbe de forma rápida y completa. Su unión a la albúmina es elevada y saturable, lo que produce una cinética dosis-dependiente de tipo decreciente. La concentración aumenta menos de lo esperado por el incremento de la dosis. Se elimina con rapidez por oxidación y glucuronidación hepática. Alguno de sus metabolitos se han relacionado con el efecto antiepiléptico (2-en-valproico) y otros con efecto hepatotóxico y teratogénico (4-en-valproico).

En general es bien tolerado, aunque produce efectos adversos dependientes de la concentración, entre los que se encuentran alteraciones gastrointestinales, aumento de peso, alopecia, temblor, agitación y sedación. Produce menos interacciones que la carbamazepina o la fenitoína^{24,25}.

Gabapentina

Este fármaco se absorbe utilizando un sistema de transporte específico y saturable cuando la dosis es superior a 1.800 mg/día, dando lugar a una cinética dosis-dependiente de tipo decreciente²⁶. La absorción se ve reducida por los antiácidos, no sufre metabolismo y se elimina inalterado por la orina²⁷. Es un fármaco con gran variabilidad farmacocinética, generalmente bien tolerado y con muy pocas interacciones. Sus efectos adversos como irritabilidad, somnolencia, mareo y cansancio son más frecuentes a dosis altas.

Antiepilépticos y estudios de bioequivalencia

La presencia entre las características farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos de ausencia de linealidad y de índice terapéutico reducido, han sido consideradas en las guías de bioequivalencia en diversas ocasiones a lo largo del tiempo. Precisamente en la actualidad se encuentran en plena revisión, como muestra de la preocupación existente. A continuación se describen algunas de las consideraciones más específicas señaladas en las distintas guías^{1,2,28}.

La inexistencia de linealidad entre la dosis y la biodisponibilidad tiene diferentes tratamientos en las guías de acuerdo con si es creciente (aumento mayor del esperado) o decreciente (aumento menor del esperado) (fig. 2). En estos casos y de una forma global las guías establecen que se debe estudiar la dosis más sensible para detectar diferencias y esto dependerá del tipo de no linealidad. Así se ha recomendado la elección de la dosis mayor comercializada en los fármacos con farmacocinética mayor que proporcional (creciente) y la dosis más reducida con los de farmacocinética menor que proporcional (decreciente).

Además y cuando la farmacocinética es no lineal durante mucho tiempo se ha recomendado la necesidad de evaluar la bioequivalencia con estudios de dosis múltiples. Demostrada ésta con la dosis adecuada y una vez alcanzado el estado de equilibrio puede concluirse que las formulaciones tienen la misma biodisponibilidad en todo el rango de dosis comercializado.

La existencia de un índice terapéutico estrecho y los riesgos inherentes a esta característica forman en su conjunto una parte importante y repetida del argumentario utilizado para rebatir las formulaciones genéricas de los antiepilépticos. Se destaca que pequeñas variaciones en las concentraciones plasmáticas alcanzadas pueden seguirse de cambios importantes en el efecto farmacológico que podría pasar de eficacia a efectos adversos y desde éstos a ineficacia. Como consecuencia se defiende la necesidad de monitorizar al paciente y las concentraciones plasmáticas del fármaco para asegurar la seguridad y eficacia de las formulaciones genéricas, lo que conlleva complejidad y sobre todo costes añadidos.

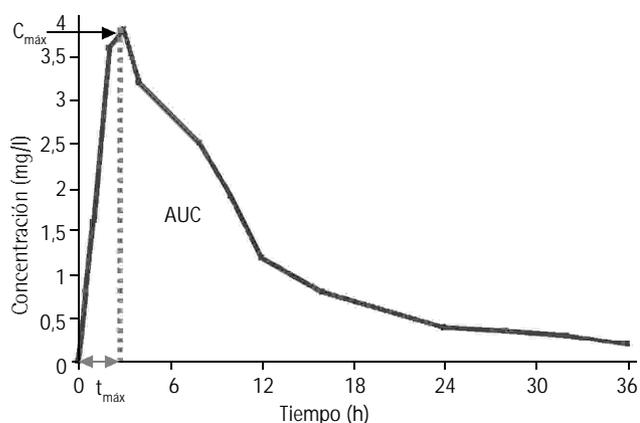


Figura 2 | Evolución de las concentraciones plasmáticas en el tiempo tras la administración de un fármaco por vía extravascular.

Sería muy importante disponer de criterios en las guías dedicados a describir cómo estudiar la bioequivalencia de fármacos con índice terapéutico reducido. En la actualidad no se hacen consideraciones especiales ni en el diseño del estudio ni en los criterios de aceptación. La FDA expresa que los criterios de evaluación deben ser los mismos, aunque también recomienda que los promotores de los genéricos deben realizar controles adicionales para asegurar la intercambiabilidad entre formulaciones. Lamentablemente no se especifica el tipo de controles ni la frecuencia de aplicación, lo que termina por no colaborar en absoluto para la resolución del problema.

Esta falta de consejos facilita que la American Association of Neurology considere que el límite fijado por la FDA es demasiado amplio en el caso de los fármacos antiepilépticos. Asimismo varios autores coinciden en esta opinión y consideran que estos criterios deberían ser revisados²⁹⁻³¹.

La FDA para hacer frente a estas opiniones llevó a cabo una revisión rigurosa de este tema, tras la cual concluyó que no encontraba evidencias sobre la falta de equivalencia de un fármaco genérico³². En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se evaluaron todas las presentaciones genéricas de la gabapentina, encontrando que no existían problemas de intercambiabilidad entre ellas³³. En general estos autores coinciden en señalar que cuando se hacen este tipo de análisis las variaciones en la biodisponibilidad son pequeñas (en torno al 3,5%).

Finalmente, algunos autores utilizan como argumento descalificante que en los estudios de bioequivalencia de los fármacos en general y también en el de los antiepilépticos se incluyen únicamente voluntarios sanos y se evitan con ello determinados factores que podrían afectar a las propiedades farmacocinéticas como cualquier enfermedad concurrente, diferencias en el metabolismo de primer paso, interacciones con medicación concomitante, la dieta, etc.^{7,29,34}. Estas opiniones son razonables pero tienen una debilidad desde el punto de vista farmacocinético, dado que las modificaciones a las que se hace referencia afectan únicamente al fármaco y no a la formulación y por ello van a afectar a éste con independencia de la formulación administrada, original o genérica.

Finalmente, para comprender en definitiva esta cuestión hay que tener en cuenta que tal y como se ha señalado la demostración de la bioequivalencia se basa en el cálculo de un intervalo de confianza del 90%, por lo que hay un porcentaje de población (10%) que no se encuentra incluido. Éste es un problema inherente a cualquier investi-

gación médica, cuyos resultados se basan en la significación estadística. Por ello es posible que se observen casos concretos en los que la intercambiabilidad no sea absoluta y éstos pueden ser el origen de los problemas observados.

En la gran mayoría de los fármacos esta variabilidad no tiene ninguna repercusión sobre el paciente, ya que la eficacia se consigue con concentraciones que resultan muy inferiores a las que producen efectos adversos. En otro extremo, afortunadamente una minoría de fármacos, entre ellos los que forman parte del objetivo de este artículo, la pequeña variabilidad aceptada podría potencialmente seguirse de ineficacia y/o toxicidad. No va a ser frecuente, menos del 10% de los pacientes tratados, pero sí relevante por su impacto, ya que puede servir para sembrar dudas, lógicas por otro lado, sobre la seguridad de los medicamentos genéricos.

Estamos muy lejos de promover soluciones y como siempre la aplicación del sentido común coincidirá el lector que no es precisamente el más común de los sentidos tampoco en el ámbito científico, es el mejor de los consejos, pero como se precisa cierta concreción ahí van algunas recomendaciones:

- Un medicamento genérico puede ser utilizado como primera opción en el tratamiento de pacientes *naive* que lo precisen de acuerdo con las indicaciones específicas para las que ha sido aprobado. En este supuesto las consideraciones de eficacia, seguridad y monitorización serán las mismas que las del medicamento original.
- Si se decide sustituir una formulación original por uno de sus genéricos deben priorizarse los pacientes más sencillos, es decir, aquéllos en los que el control de los síntomas se ha realizado con rapidez, habitualmente con monoterapia, no han tenido a lo largo de su evolución acontecimientos adversos, no presentan enfermedades asociadas que pueden alterar la farmacocinética y no precisan otros fármacos asociados con problemas potenciales de interacciones. La mayoría de las guías clínicas recomiendan, sin embargo, no hacer cambios en los pacientes cuyas crisis estén controladas, con independencia de la medicación concomitante o del tipo de epilepsia.
- La sustitución exige para afrontar posibles dudas disponer de metodología accesible para realizar, al menos al inicio del tratamiento con la formulación genérica, un ajuste individualizado de la dosis y el

correspondiente control clínico que debe extenderse al menos a las primeras 4 semanas del tratamiento.

Lamentablemente es fácil tener la impresión de que de nuevo se utiliza la ciencia con objetivos dudosos. Bajo el punto estrictamente farmacológico, las formulaciones genéricas de los antiepilépticos como las de otros muchos fármacos ni son la solución de todos los problemas del coste terapéutico de la enfermedad, como opinan los que pretender imponerlos, ni son el pandemónium de los que opinan lo contrario.

BIBLIOGRAFÍA

- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency Medicinal Evaluation Agency (EMA). (2001) Note for guidance for the investigation of bioavailability and bioequivalence. July 26, EMA. CPMP/EWP/QWP/1401/98.
- Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2002. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. Consultado en febrero de 2008.
- Versantvoort C, Maliepaard M, Lekkerkerker F. Generics: what is the role of registration authorities. *Neth J Med* 2008;66:62-6.
- Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:98-105.
- Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-8.
- Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure* 1996;5:1-5.
- Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss Branches of the ILAE. *Epilepsia* 2007;48:609-11.
- MacDonald JT. Breakthrough seizure following substitution of Depakene capsules (Abbott) with a generic product. *Neurology* 1987;37:1885.
- Sherwood Brown E, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:114.
- Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther* 2007;29:334-41.
- Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494-6.
- Perucca E, Albani F, Capovilla G, Bernardina BD, Michelucci R, Zaccara G. Recommendation of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006;47:16-20.
- Mikati M, Bassett N, Schachter S. Double-blind randomized study comparing brand name and generic phenytoin monotherapy. *Epilepsia* 1992;33:359-65.
- Jumao-as A, Bella I, Craig B, Lowe J, Dasheiff RM. Comparison of steady state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia* 1989;30:67-70.
- Yacobi A, Zlotnick S, Colaizzi JL, Moros D, Masson E, Abolfathi Z, et al. A multiple-dose safety and bioequivalence study of a narrow therapeutic index drug: a case for carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:389-94.
- Oles KS, Penry JK, Smith LD, Anderson RL, Dean JC, Riela AR. Therapeutic bioequivalency study of brand name versus generic carbamazepine. *Neurology* 1992;42:1147-53.
- Silpakit O, Amornpichetkoon M, Kaojarern S. Comparative study of bioavailability and clinical efficacy of carbamazepine in epileptic patients. *Ann Pharmacother* 1997;31:548-52.
- Eichelbaum M, Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. Carbamazepine metabolism in man. Induction and pharmacogenetic aspects. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:80-90.
- Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:177-98.
- Gillham RA, Williams N, Wiedmann K, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:929-33.
- McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs* 1988;36:83-110.
- Cacek AT. Reviews of alterations in oral phenytoin bioavailability associated with formulation, antacids, and food. *Ther Drug Monit* 1986;8:166-71.
- Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1061-75.
- Hvidberg EF, Dam M. Clinical pharmacokinetics of anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 1976;1:161-88.
- Nau H, Loscher W. Valproic acid and metabolites: pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984;25(1 Suppl):S14-22.
- McLean MJ. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 1994;44(Suppl. 5):S17-22.
- McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999;40(Suppl. 6):S39-50.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) of the European Agency Medicinal Evaluation Agency (EMA). (2007) Recommendation on the need for revision of «Note for guidance for the investigation of bioavailability and bioequivalence.

- July 26, EMEA. CPMP/EWP/QWP/1401/98». CHMP/WP/200943/2007.
29. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875-90.
30. Besag FM. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety* 2000;23:173-82.
31. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:465-8.
32. Henney JE. Review of Generic Bioequivalence Studies. *JAMA* 1999;282:1995.
33. García-Arieta A, Blázquez-Pérez A, de la Barrera PP, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillón E. Regarding generic antiepileptic drugs. *Rev Neurol* 2006;43:446-8.
34. Argumosa A, Herranz JL. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol* 2005;1:45-9.