

fármaco fuera baja, como probablemente ocurre en la mayoría de los fármacos incluidos en este artículo, sólo los sistemas formales del tipo de notificación espontánea suelen detectar la asociación y se requieren estrategias de casos y controles para demostrarla.

Existen grupos de trabajo que llevan a cabo vigilancia de casos de varias patologías graves de incidencia baja en la población general como la anemia aplásica, el síndrome de Stevens Johnson y la pancreatitis. En la revisión que hemos realizado en MEDLINE, Idis (Iowa Drug Information Service) y Excerpta Medica Drugs and Pharmacology no hemos encontrado publicado ningún estudio con este tipo de abordaje, por lo que hasta la fecha la única herramienta que poseemos para estudiar y conocer dichas asociaciones es la información procedente de la literatura médica y de los sistemas de notificación espontánea.

Algunos de los procesos que hemos revisado en este artículo pueden ser irreversibles, dado que su periodo de latencia es en ocasiones prolongado, los medicamentos deben ser incluidos siempre en el diagnóstico diferencial de

estas patologías ya que la retirada precoz de los mismos puede conducir a una mejoría o al estacionamiento de la misma.

BIBLIOGRAFIA

- Bakke OM, Manocchia M et al. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: A regulatory perspective. *Clin Pharmacol & Therapeutics*. 1995;58(1):108-117.
- Cannon GW. Pulmonary complications of antirheumatic drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:353-364.
- Cooper JAD. Drug-Induced lung disease. *Advanc Intern Med* 1997;42:231-260.
- Cooper JASD, White DA, Matthay RA. State of the art: Drug-induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-340, 488-505.
- Davies D.M. Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press. 4ª Edic. 1.991.
- Follath F, Burkhart F and Schweitzer W. Drug induced pulmonary hypertension?. *Br Med J* 1971;:265.
- Pannier R. Drug induced Lung Disease. *Eur J Respir Dis* 1983;54(Suppl 126):151-156.

2.- FÁRMACOS GENÉRICOS Y BIOEQUIVALENCIA

La legislación española (artículo 8 de la Ley 25/1990 del Medicamento, modificada por el artículo 169 de la ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social) define a las especialidades farmacéuticas genéricas como aquéllas con la misma forma farmacéutica e igual composición cuantitativa y cualitativa en principios activos que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico.

Además, el fármaco genérico debe demostrar su bioequivalencia terapéutica con el fármaco de referencia mediante los estudios de bioequivalencia adecuados.

La aparición de fármacos genéricos comenzó en Estados Unidos como consecuencia de la decisión de la FDA de permitir a las compañías farmacéuticas la comercialización de fármacos cuyos derechos de patente habían expirado, sin la obligatoriedad de repetir los ensayos clínicos y los estudios toxicológicos y farmacológicos que fueron requeridos en su día para las formulaciones de referencia, siempre y cuando se pudiera demostrar la bioequivalencia entre el presunto fármaco genérico y su fármaco de referencia, en términos de biodisponibilidad.

La biodisponibilidad de un fármaco determinado se define como la velocidad y magnitud a la que es absorbido su principio activo a partir de la formulación que lo contiene

y se hace disponible en su lugar de acción. En la práctica, la biodisponibilidad de un fármaco se evalúa mediante el análisis de sus características farmacocinéticas, fundamentalmente del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (AUC), concentración máxima que alcanza el fármaco en sangre (Cmax), y tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima tras su administración (Tmax).

Estas propiedades farmacocinéticas serán la base sobre la que se establecerá la comparación de la biodisponibilidad y por tanto, la bioequivalencia entre un fármaco de referencia y su correspondiente genérico, aceptándose universalmente que la demostración de la bioequivalencia entre la formulación genérica y la formulación de referencia garantizará de forma suficiente su equivalencia terapéutica, un perfil de acontecimientos adversos similar y por último, su intercambiabilidad.

De forma análoga a como se plantea la demostración de la eficacia terapéutica de un medicamento, mediante la realización de ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria del tratamiento, la comprobación de la bioequivalencia de dos formulaciones del mismo principio activo se establece a través de la realización de ensayos clínicos, cuyo objetivo será comparar las características farmacocinéticas de ambas formulaciones y establecer su comparabilidad (equivalencia).

Estos ensayos clínicos presentan una serie de características peculiares. En primer lugar, se realizan habitualmente sobre voluntarios sanos, es decir, metodológicamente se trata de ensayos clínicos en fase I, con diseño cruzado, en los cuales los sujetos participantes reciben, con arreglo a una clave de distribución aleatoria preestablecida, las dos formulaciones cuyas características farmacocinéticas se pretenden estudiar, separadas por un periodo de tiempo suficiente para asegurar la completa eliminación del fármaco administrado en primer lugar (periodo de lavado) y con la administración de dosis únicas, similares o no a las terapéuticas, de cada uno de los preparados estudiados. El orden en que los participantes en estos ensayos reciben los fármacos, en primer lugar la formulación de referencia seguida de la formulación genérica (Referencia-Test) o en primer lugar la formulación genérica, seguida de la de referencia (Test-Referencia), se denomina secuencia. La asignación de la secuencia de tratamiento se realiza de forma aleatoria y balanceada, de tal modo que en cada día que se produce la administración de los fármacos estudiados, el mismo número de voluntarios reciba la formulación de referencia o la formulación genérica.

Como en todos los ensayos clínicos, uno de los puntos cruciales de su diseño, que le proporcionará la validez suficiente para que sus resultados y conclusiones sean aceptados por las autoridades reguladoras, será el cálculo del tamaño muestral. Este tamaño muestral se establece en función de los requerimientos legales para demostrar la hipótesis de bioequivalencia y de la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos que definen las características de biodisponibilidad de los fármacos estudiados.

En nuestro país y de acuerdo a las normas internacionales, dos productos se consideran bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos y si sus biodisponibilidades, en magnitud y velocidad después de la administración de la misma dosis, son en tal grado similares que permiten suponer que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad serán los mismos. Este requerimiento se traduce en el establecimiento previo de una diferencia entre ambos preparados, en términos de AUC, Tmax y Cmax que pueda asumirse como clínicamente irrelevante. Por consenso, se ha aceptado esta diferencia como inferior a un 20% para el AUC, es decir que la proporción entre el AUC de la formulación genérica y el AUC de la formulación de referencia no sea inferior al 80% ni superior al 120%, analizada para un nivel de significación alfa del 0,05 y un poder del 80%. El test estadístico utilizado habitualmente para la comparación de los parámetros farmacocinéticos continuos (AUC y Cmax), es el análisis de varianza multivariante (MANOVA), en el que se consideran como factores de variación el fármaco, los individuos, la secuencia y el periodo de tratamiento. En el caso del análisis de la Tmax, que según los diseños experimentales utilizados en los ensayos de bioequivalencia, presenta el carácter de una variable discreta, se utilizan test estadísticos no paramétricos análogos al ANOVA. Sin embargo, y dado de que este test estadístico sólo establece las diferencias entre

las medias de los parámetros estudiados, se exige utilizar como criterio de bioequivalencia los intervalos de confianza de las diferencias entre las medias de los parámetros cinéticos evaluados, de tal manera que hay una probabilidad del 90% de que se encuentren comprendidas entre el 80 y el 120 % o el 125% cuando los datos se normalizan mediante una transformación logarítmica.

Tanto el diseño cruzado como la asignación aleatoria de las secuencias de tratamiento de forma "equilibrada", como el método matemático de análisis de los resultados son herramientas metodológicas que permiten un relativo control de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos y por tanto un tamaño muestral razonable.

El ensayo clínico de biodisponibilidad, aleatorizado, con diseño cruzado clásico, con administración de dosis única de los fármacos (Referencia y Genérico) y el análisis estadístico de AUC, Cmax y Tmax, mediante análisis multivariante e intervalos de confianza estándar, constituye el estudio tipo para la demostración de bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo. Sin embargo, en determinadas circunstancias, deben realizarse aproximaciones experimentales diferentes, adaptadas a cada caso concreto.

El complejo mecanismo de acción de algunos fármacos y su interacción con mecanismos farmacocinéticos, la elevada variabilidad interindividual de otros, la existencia de otros fármacos con farmacocinética dosis-dependiente o el estudio de bioequivalencia de fármacos con formulaciones de liberación sostenida, son ejemplos de estas circunstancias peculiares en las que la aproximación experimental clásica puede no ser suficiente.

Para el caso de los fármacos con formulaciones de liberación sostenida, las autoridades reguladoras europeas y la FDA recomiendan, aunque no imponen en todos los casos, la realización de al menos un ensayo con diseño cruzado clásico y con administración de dosis única de las dos formulaciones, de un diseño cruzado en equilibrio estacionario para ambas formulaciones (administración de dosis múltiples) y de un estudio cruzado en el que además se evalúe la interacción con la ingesta de alimentos. Para estos estudios realizados tras la administración de dosis múltiples en equilibrio estacionario, los parámetros farmacocinéticos para la evaluación de la bioequivalencia serán el AUC tras la administración de la primera dosis, el AUC en equilibrio estacionario y el análisis de las diferencias entre las concentraciones pico y valle (máxima y mínima)

En otros casos, en los que no sea posible la determinación de los parámetros farmacocinéticos y sí lo sea la determinación de parámetros farmacodinámicos, como en el caso de algunos medicamentos administrados por vía inhalatoria (corticoides, β -agonistas), la hipótesis de bioequivalencia puede establecerse en función de la equivalencia de variables farmacodinámicas que reflejen el efecto farmacológico de las dos formulaciones y con

parámetros superponibles a los farmacocinéticos (Área bajo el efecto -AUE-, obtenida a partir de la curva Efecto-Tiempo, Efecto Máximo -Emax- y Tiempo hasta el efecto máximo -TEmax-).

En resumen, las autoridades reguladoras de nuestro ámbito exigen, para considerar como fármaco genérico a un preparado farmacéutico y poder establecer su intercambiabilidad terapéutica, que la formulación genérica sea elaborada con las adecuadas garantías de composición y pureza, utilizando procedimientos de fabricación reconocidos y autorizados. Será necesario disponer también de estudios *in vitro* que demuestren que el producto genérico presenta características semejantes de disolución y liberación *in vitro* del principio activo a la formulación de referencia, según las normas de la farmacopea internacional y, sobre todo que el fármaco genérico haya podido demostrar, mediante la realización de los ensayos clínicos de bioequivalencia que fueran pertinentes, que sus características farmacocinéticas son equivalentes a las de la formulación de referencia.

3.- NOTICIAS BREVES:

Grepafoxacino (Retirada).

Quinolona comercializada en EEUU desde agosto de 1997 y en España en septiembre de 1998 por procedimiento de reconocimiento mutuo. En la monitorización de la seguridad del medicamento después de su comercialización se han recogido eventos cardiovasculares graves, aunque infrecuentes. La evaluación del balance beneficio-riesgo a la luz de esta nueva información y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas han sido la causa de la medida de retirada del mercado en España, al igual que otros países de la Unión Europea, decisión adoptada en noviembre de 1999.

Especialidades comercializadas en España: **Vaxar®**, **Grepax®**.

Pramipexol (Precauciones).

Agonista dopaminérgico con selectividad sobre receptores D₂, en la Unión Europea está autorizada su utilización, asociado a levodopa, en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Aunque se conocía que podía producir sedación las notificaciones de casos de aparición brusca de sueño sin signos que lo hagan prever y en situaciones en las que no sería esperable que sucediera, ha llevado al cambio de la ficha técnica, del prospecto y a la difusión de este efecto mediante carta informativa. Los pacientes tratados con pramipexol han de ser informados que no deben conducir o participar en actividades en las que una disminución del estado de alerta suponga un riesgo para ellos o para otras personas de lesiones o muerte (p.ej.: manejar máquinas).

Especialidades comercializadas en España: **Mirapexin®**.

BIBLIOGRAFIA

- Chow SCh, Liu JP. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. Marcel Dekker Inc. NY (USA), 1992.
- Chow SCh, Liu JP. Current issues in bioequivalence trials. Drug Inf J 1995;29:795-804.
- CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. "Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 12th Draft. October 1991. Commission of the European Communities.
- FDA Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies, 1988.
- Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990;28:72-78
- Ley 25/1990 del Medicamento.
- Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social.
- Steinijans VW, Diletti E. Generalization of distribution-free confidence intervals for bioavailability ratios. Eur J Clin Pharmacol 1985;28:85-88.
- Wijnand HP. On the assesment of bioequivalence in a two period cross over design. Comput Methods Programs Biomed, 1992;37:151-157.

Trovafoxacino (Retirada)

El trovafoxacino / alatrofoxacino es una quinolona comercializada en Estados Unidos en diciembre de 1997 y en Europa en julio de 1998, disponible en España desde enero de 1999. En mayo de 1999 se habían notificado casos de lesiones hepáticas graves e impredecibles, por lo que se procede a informar a los profesionales sanitarios de la aparición de este evento adverso. Se inicia un análisis de la relación beneficio-riesgo con los nuevos datos disponibles así como la posibilidad de alguna indicación o situación en la que no hubiera otros antibióticos alternativos. En junio de 1999 como resultado de esta evaluación se decide que no es posible identificar ninguna indicación en la que el beneficio terapéutico sobrepase el riesgo de lesiones hepáticas graves e impredecibles asociadas al uso de trovafoxacino / alatrofoxacino y se procede a retirarla del mercado en España, al igual que en los otros países de la Unión Europea.

Especialidades comercializadas en España: **Turvel®**, **Turvel IV®**.

Más información sobre estos temas en las direcciones:

<http://www.eudra.org/emea.html>

<http://www.fda.gov/cder/news>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/1999>

<http://www.glaxowellcome.co.uk/news/press-release>