

Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos

García Arieta A. Jefe de Servicio de Farmacocinética y Medicamentos Genéricos. División de Farmacología y Evaluación Clínica. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano*

Hernández García C. Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano*.

Avendaño Solá C. Directora de la AEMPS*.

(*)= Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.

RESUMEN

El presente artículo revisa el concepto de medicamento genérico desde distintos puntos de vista. En primer lugar se define legalmente para luego explicar los conceptos de prescribibilidad, intercambiabilidad y sustitución, comentando las diferencias existentes en los principales países desarrollados. Se exponen las medidas existentes para la protección de la innovación y se abordan finalmente las garantías y demás aspectos técnicos de los medicamentos genéricos, refutando algunos de los mitos existentes acerca de estos medicamentos.

PALABRAS CLAVE: Genéricos, equivalencia, bioequivalencia, intercambiabilidad.

ABSTRACT

The present paper reviews the concept of the generic medicinal product from different points of view. First, the generic is legally defined and afterwards the concepts of prescribability, interchangeability and substitution policies are presented, pointing out the existing differences in the main developed countries. The measures to protect innovation are explained and finally, the guarantees and other technical aspects of the generic medicinal products are described, refuting some existing myths with regard to these medicines.

KEY WORDS: Generics drugs, equivalence, bioequivalence, interchangeability

Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 34; 71-82.

Introducción

La autorización de comercialización de cada medicamento se emite tras un proceso riguroso de evaluación durante el cual se verifican las garantías de calidad químico-farmacéutica, se evalúa su eficacia y seguridad, y se establecen las condiciones de uso en las que se considera que la relación beneficio/riesgo es favorable. Esta tarea la llevan a cabo las agencias reguladoras, en nuestro país la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, las agencias reguladoras mantienen una evaluación continuada de los medicamentos que están comercializados y autorizan cualquier cambio que se produzca en el medicamento en cuestión.

Cuando un laboratorio farmacéutico pretende comercializar un medicamento debe solicitar su autorización aportando a las agencias reguladoras los datos y estudios que permitan evaluar la calidad, eficacia y

seguridad del medicamento. Este proceso está sometido en todos los países de la Unión Europea (UE) a una regulación estricta y exhaustiva que debe dar respuesta a las diferentes situaciones y peculiaridades en las que se pretende la autorización de un medicamento, con las máximas garantías para el usuario pero sin exigir estudios innecesarios.

Las diferencias entre medicamentos genéricos e innovadores despiertan en ocasiones polémicas encendidas que generan dudas entre pacientes y profesionales. Genéricos e innovadores no difieren en cuanto a las garantías de calidad químico-farmacéutica (composición, proceso de fabricación, estabilidad, impurezas, etcétera) que deben presentar ante las agencias de medicamentos siendo necesaria una documentación propia completa y cumplir idénticos requisitos. Sin embargo, mientras que el estándar más conocido para acreditar la eficacia y la seguridad de un medicamen-

to consiste en llevar a cabo ensayos clínicos adecuadamente diseñados, existen otras formas alternativas en las que un medicamento puede acreditar eficacia y seguridad, por ejemplo demostrando equivalencia con un medicamento ya autorizado –que llamamos medicamento de referencia– en lugar de hacerlo repitiendo los ensayos clínicos. Esta metodología no solo se usa con los medicamentos genéricos, sino también cuando una misma compañía quiere comercializar, por ejemplo, una nueva forma farmacéutica de su medicamento (una nueva suspensión oral en lugar de los comprimidos originales).

En este artículo se revisa el concepto de medicamento genérico, así como las pruebas que las agencias reguladoras les exigen para mantener las mismas garantías de calidad, seguridad y eficacia que en el resto de medicamentos.

El concepto de medicamento genérico

La definición de medicamento genérico (Figura 1) según la legislación vigente en la UE y en España,^(1,2) contiene cuatro elementos esenciales con implicaciones de interés.

Figura 1
Definición de medicamento genérico en la Unión Europea^(1,2)

”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. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata se considerarán una misma forma farmacéutica. El solicitante podrá estar exento de presentar los estudios de biodisponibilidad si puede demostrar que el medicamento genérico satisface los criterios pertinentes definidos en las correspondientes directrices detalladas”

En primer lugar, el medicamento genérico debe contener el **mismo principio activo** y a la **misma dosis** que el medicamento de referencia, aunque puede diferir en los excipientes. En segundo lugar, se considera que for-

man parte de un mismo principio activo las **diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados** del mismo principio activo. En tercer lugar, deben tener la **misma forma farmacéutica** que la del medicamento de referencia, salvo en el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral (por ejemplo, cápsulas y comprimidos). Y por último, que la **equivalencia** con el medicamento de referencia se debe demostrar por medio de estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad, ya que éstos son los más sensibles para detectar diferencias entre formulaciones que contienen el mismo principio activo. Sin embargo, en ocasiones, no son necesarios estos estudios *in vivo*, siempre que se cumplan ciertos requisitos detallados en las guías o directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por ejemplo la “Guía sobre la investigación de la bioequivalencia”⁽³⁾.

Aunque el concepto de medicamento genérico es muy similar para todas las agencias reguladoras del mundo, existen algunas pequeñas diferencias que, sin embargo, generan no poca confusión (Tabla I). Países como Suiza y Australia tienen requisitos semejantes a los de la UE. Sin embargo, en los Estados Unidos y Canadá un medicamento genérico no solo debe contener el mismo principio activo, sino la misma sal, éster, éter, isómero, mezcla de isómeros, complejos o derivados del mismo. Además, en Estados Unidos, debe ser la misma forma farmacéutica (salvo en casos excepcionales donde el innovador sólo se encuentra en forma de cápsulas y el genérico puede solicitarse en forma de comprimidos o viceversa), mientras que en Canadá, como en la UE, es habitual la aceptación de distintas formas farmacéuticas orales si son sólidas (sólo entre cápsulas y comprimidos). En todos estos países la autorización del genérico se basa en la demostración de bioequivalencia con el producto de referencia aunque los criterios no son idénticos en aspectos tales como el rango de aceptación de posibles diferencias o los criterios de bioequivalencia a aplicar en medicamentos de estrecho margen terapéutico o medicamentos con alta variabilidad intraindividual (>30%). En general, la normativa de la UE es la más exigente de todas en lo referente a los rangos de aceptación para un medicamento genérico. Aunque las diferencias con otras áreas reguladoras sean en ocasiones sutiles, la propia existencia de las mismas obliga a interpretar los datos de la literatura internacional con cierta precaución y, desde luego, es necesario tener en cuenta que los resultados publicados no siempre pueden extrapolarse a la situación española.

Diferencias conceptuales de medicamento genérico entre países				
	Unión Europea	EEUU	Canadá	Suiza
Principio activo	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia
Dosis	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia	Igual al medicamento de referencia
Sales	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo	Sólo la misma sal	Sólo la misma sal	Diferentes sales se consideran el mismo principio activo
Forma farmacéutica	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral	Igual al medicamento de referencia ^(a)	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de comprimidos y cápsulas	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral
Equivalencia	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)	Demostrada por estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad ^(b)
Demostración de equivalencia general	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y para el punto medio del Cmax.	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y Cmax.
Demostración de equivalencia de medicamentos de alta variabilidad individual	Sólo se permite ampliar el rango de aceptación para Cmax con una justificación clínica y basándose en la variabilidad	Se permite ampliar los rangos de aceptación basándose en la variabilidad con una constante de proporcionalidad más amplia que la europea	No se permite ampliar el rango de aceptación ya que Cmax se suele evaluar sólo con el punto medio	Se permite ampliar el rango de aceptación con una justificación clínica
Demostración de equivalencia de medicamento de estrecho margen terapéutico	Rango de aceptación para el IC90% se estrecha a 90-111%	No se estrecha (80-125%)	Se estrecha el AUC a 90-112% y se exige que el IC90% de Cmax esté dentro de 80-125%	Se puede estrechar en ciertos casos según criterio clínico
Indicaciones	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente	Se acepta la comercialización sin las indicaciones bajo protección por patente

(a) = salvo en casos excepcionales donde el innovador sólo se encuentra en forma de cápsulas y el genérico puede solicitarse en forma de comprimidos o viceversa
 (b) = En ocasiones no serán necesarios estos estudios in vivo y podrán sustituirse por estudios in vitro subrogados, si se cumplen ciertos requisitos detallados en las correspondientes guías, por ejemplo la Guía sobre la investigación de la bioequivalencia⁽⁸⁾ de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el caso de la Unión Europea.
AUC = área bajo la curva **Cmax** = concentración máxima

Medicamento genérico e intercambiabilidad

Ya hemos mencionado que en el mercado podemos disponer de diversos medicamentos con el mismo principio activo y cuya autorización puede haberse basado en distinto tipo de procedimiento o base legal, de modo que cada uno de ellos requiere de la aportación de diferente documentación para sustentar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento (Tabla II). Podemos encontrar dos medicamentos con un mismo principio activo y con un desarrollo clínico completo independiente y sin comparación entre ellos, como ha sucedido con la ribavirina en el caso de Rebetol y Copegus. Esto es debido a que dos compañías distintas realizan un desarrollo original mediante ensayos clínicos de un nuevo uso para un principio activo ya conocido. En otros casos encontramos medicamentos aprobados mediante un desarrollo abreviado para demostrar eficacia y seguridad pero también de forma independiente y sin existencia de comparación entre ellos (por ejemplo algunas formulaciones de liberación prolongada de diltiazem, tramadol o metilfenidato). Incluso, puede existir una autorización sin que se aporten datos propios, por ser principios activos de uso bien establecido y determinadas características (por ejemplo ibuprofeno o ácido acetilsalicílico). En otros casos, los dos medicamentos que aparecen como distintos, responden en realidad a un mismo medicamento desde un punto de vista técnico y se trata de acuerdos comerciales entre compañías que resultan en que un mismo medicamento se comercialice con dos nombres distintos y por parte de dos laboratorios titulares. Finalmente, en este abanico de posibilidades, están los medicamentos genéricos, aquellos que han demostrado bioequivalencia con el medicamento de referencia.

Tabla II
Bases legales para la autorización de medicamentos en la Unión Europea

<p>1. Solicitud completa (de acuerdo con el artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Principio activo nuevo con desarrollo completo b. Principio activo conocido (mixto: con datos propios y bibliográficos) c. Principio activo de uso bien establecido (con datos bibliográficos y ningún dato propio; Artículo 10.a) de la Directiva)
<p>2. Solicitud genérica (artículo 10.1 de la Directiva) cuando se demuestra bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad</p>
<p>3. Solicitud híbrida (Artículo 10.3 de la Directiva) cuando no se cumpla la definición de genérico o se demuestre bioequivalencia mediante estudios preclínicos y/o clínicos</p>
<p>4. Solicitud biosimilar (Artículo 10.4 de la Directiva) cuando se trate de medicamento biológicos que no cumplen la definición de genérico debido a diferencias en las materias primas o en su proceso de obtención</p>
<p>5. Combinación fija de principios activos ya comercializados individualmente (Artículo 10.b) de la Directiva)</p>
<p>6. Licencias de un medicamento previamente autorizado (Artículo 10.c) de la Directiva).</p>

Existen dos conceptos más que están íntimamente relacionados con el concepto de medicamento genérico que son los de “prescribibilidad” e “intercambiabilidad”. Todos y cada uno de los medicamentos que se autorizan pueden ser prescritos, lo que significa que tienen una relación beneficio/riesgo favorable en las condiciones de uso autorizadas, es decir, todos los medicamentos autorizados son “prescribibles”. Un medicamento genérico autorizado –bioequivalente por tanto con el medicamento de referencia– puede ser prescrito con el mismo perfil de eficacia y seguridad o balance beneficio/riesgo que el medicamento de referencia en las condiciones de uso autorizadas para éste. Pero además, la mayoría de los países desarrollados que disponen de medicamentos genéricos en su mercado, y la propia OMS, consideran que la demostración de bioequivalencia permite asumir la “intercambiabilidad” del genérico con el medicamento de referencia. Adicionalmente, se reconoce también la intercambiabilidad con los demás medicamentos genéricos bioequivalentes, aunque esto último no haya sido objeto de demostración formal como requisito para la autorización.

Medicamento genérico y políticas de sustitución

El establecimiento de políticas de sustitución de medicamentos en el momento de la dispensación es un aspecto que, aunque guarde cierta relación con el concepto técnico de intercambiabilidad del medicamento genérico, se sitúa en otro ámbito, en el de las políticas de medicamentos que establecen las administraciones sanitarias. Así, los conceptos técnicos que rigen la autorización de genéricos y los conceptos de bioequivalencia e intercambiabilidad que manejan las agencias de medicamentos son idénticos en todos los países de la UE pero, sin embargo, las políticas de sustitución pueden ser, y de hecho son, distintas en los distintos Estados miembros de la UE e incluso en distintas regiones o instituciones dentro de un mismo Estado. Estas políticas de sustitución dependen de las características de sus sistemas de salud y son además variables en el tiempo.

A modo de ejemplo, hay países, como Suecia, donde la sustitución solamente es posible en un pequeño grupo de medicamentos que se encuentran en una lista positiva mientras en otros, como los Países Bajos, se sustituyen todos los medicamentos genéricos del mercado. En el caso de España, son sustituibles todos los medicamentos de referencia por genéricos y éstos entre sí, salvo los que se encuentren recogidos en la Orden Ministerial SCO/2874/2007⁽⁴⁾ (Tabla III). Esta restricción nacional a la sustitución de determinados medicamentos genéricos muy específicos, no cuestiona

su bioequivalencia sino que se enmarca en la aplicación de un “*principio de precaución adicional*” a determinados medicamentos, en los que se impide realizar una sustitución sin conocimiento del médico prescriptor.

Tabla III
Medicamentos no intercambiables en España*

1. Medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos), que por las características de sus materias primas o el proceso de fabricación no se puede asegurar que el principio activo sea idéntico
2. Medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico, excepto cuando se administren por vía intravenosa: acenocumarol, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, fenitoína, levotiroxina, litio, metildigoxina, tacrolimus, teofilina y warfarina. Para estos medicamentos, una pequeña diferencia en biodisponibilidad podría provocar niveles fuera de la ventana terapéutica
3. Medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad: derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica, ácido acetohidroxámico, talidomida, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina y sertindol. Los pacientes deben estar sometidos a una vigilancia especial por parte del titular de la autorización de comercialización y no convienen que pasen a ser controlados por distintos titulares
4. Medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria, porque las instrucciones de uso de los distintos dispositivos varían y su correcta utilización es crítica para una correcta dosificación, junto al hecho de que los estudios demostrativos de equivalencia entre estos dispositivos, en caso de existir, se han realizado con variables clínicas/farmacodinámicas insensibles para detectar diferencias

(*)= La lista de los medicamentos incluidos en estos grupos se puede encontrar en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agamed.es/prof-humana/medica/NoSustituibles/home.htm>

Fuera de la UE, en EEUU, se pueden sustituir en la dispensación todos los genéricos con el medicamento de referencia y entre sí, sin las excepciones planteadas en España. Adicionalmente, en esta línea más amplia de sustitución en los EEUU que en España, debe tenerse en cuenta que los criterios de aceptación de bioequivalencia para los genéricos de medicamentos con principios activos de estrecho margen terapéutico están en la UE sometidos a un criterio más estricto que en EEUU⁽⁶⁾. Las políticas de sustitución pueden ir también más allá de la sustitución por medicamentos genéricos, idénticos y bioequivalentes, alcanzando incluso a medicamentos con principios activos distintos pero de la misma familia terapéutica y con similar perfil de eficacia y seguridad.

Se ha argumentado que no es conveniente el intercambio por medicamentos genéricos en patologías de estrecho margen terapéutico como la epilepsia. En pri-

mer lugar es esencial aclarar que no son los grupos terapéuticos (antiepilépticos) o las patologías (epilepsia) las que son de estrecho margen terapéutico, sino los fármacos individualmente (carbamazepina o fenitoína)⁽⁵⁾. Por tanto, no se pueden generalizar las conclusiones de un antiepiléptico a todos ellos. En EEUU, la FDA, y en otros países europeos, como los Países Bajos, se considera que no existe problema en la sustitución de fármacos de estrecho margen terapéutico. No obstante, en España, como medida de máxima precaución, no se permite la sustitución en la dispensación de estos fármacos de estrecho margen terapéutico, como se ha expuesto anteriormente. Pero esto no debe interpretarse como un reconocimiento de que la bioequivalencia no garantiza la intercambiabilidad en general, dado que no hay evidencia de que existan problemas por la sustitución en los países donde sí se realiza (Estados Unidos, Países Bajos, Portugal, etc.).

La política de sustitución actual en España limita la sustitución a los genéricos, a los medicamentos que cumplen con la definición legal de medicamento genérico y además se matiza con la asignación de las siglas EFG. Estas siglas se asignan en la actualidad a los medicamentos que cumplen con la definición de genérico y para los que además se cumple que o bien ya han transcurrido 10 años desde la autorización en España del medicamento de referencia o bien se ha autorizado ya un medicamento genérico en otro país de la Unión Europea.

Son precisamente estas políticas de sustitución las que generan un mayor número de conflictos que, en ocasiones, se tratan de trasladar a los criterios técnicos para la autorización de medicamentos sembrando dudas sobre éstos con el fin de evitar aquellas. En definitiva, se trata de un equilibrio entre la protección a la innovación y la ayuda para la sostenibilidad del sistema que ofrecen los medicamentos genéricos. Existen medidas para promover la innovación como detallaremos a continuación, pero es muy importante entender que no toda la protección a la innovación debe acometerse desde el precio del medicamento al tiempo que la defensa de la innovación no puede basarse en sembrar dudas sobre la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos en su conjunto.

Aparición del medicamento genérico y protección del medicamento innovador

Los medicamentos innovadores, tras su autorización, gozan de un periodo de exclusividad de comercialización gracias a dos mecanismos que son totalmente independientes: la protección que le otorgan las patentes

(propiedad industrial) y el periodo de protección de datos que otorgan las agencias de medicamentos. Ambos periodos de protección transcurren en paralelo y son limitados en el tiempo, y el hecho de que a menudo finalicen en distinto momento genera algunas confusiones.

Las **patentes** protegen la innovación por un periodo de 20 años desde su solicitud (no confundir con la fecha de concesión) y se pueden prolongar hasta un máximo de 5 años adicionales con el Certificado Complementario de Protección. El objetivo fundamental de la patente es permitir la explotación comercial rentable de una invención, el fármaco, que ha supuesto una considerable inversión. Por ello y para proteger la innovación, los estados conceden un periodo de exclusividad de explotación durante cierto tiempo a cambio de la descripción de la invención para que pase al acervo común una vez caducada la patente.

Las patentes pueden proteger diferentes aspectos de un medicamento. Las patentes de producto protegen el fármaco, la formulación o la forma farmacéutica. Las patentes de procedimiento, únicas existentes en España hasta el 7 de octubre de 1992, protegen el procedimiento de obtención (antes de esta fecha, en España se podían copiar los productos con tal de cambiar el procedimiento de obtención). Las patentes de utilización protegen las indicaciones terapéuticas de los medicamentos (una indicación puede estar protegida por una patente y, sin embargo, la patente del producto puede haber caducado). En estos casos se puede comercializar el producto sin mencionar la indicación patentada. Esta práctica no se limita a la Unión Europea, sino que también ocurre en otros países como por ejemplo en Suiza, Canadá y Estados Unidos. Es importante advertir que el hecho de que un medicamento genérico no incluya una determinada indicación en su ficha técnica y prospecto por estar ésta sujeta a una patente industrial, no cuestiona la bioequivalencia del medicamento genérico ni ningún aspecto técnico del mismo.

Las agencias de medicamentos evalúan y emiten sus autorizaciones sin tener en cuenta los derechos o conflictos de patentes, que son asuntos privados entre terceros, de carácter no sanitario, que se dirimen en otros ámbitos como el judicial y que no intervienen en los criterios técnicos de autorización.

La **protección de datos** que aplican las agencias de medicamentos es otro concepto, que se aplica de forma totalmente independiente del sistema de patentes. Para que las agencias acepten como válida una solicitud de autorización de un medicamento genérico que se basa en la evidencia de eficacia y seguridad del correspondiente medicamento innovador o de referencia, éste debe llevar ya un cierto número de años en el mercado europeo. De esta manera, por un lado se protegen

medicamentos desarrollados con moléculas con patente caducada (por ejemplo ribavirina) y, por otro lado, solamente se comercializan genéricos de medicamentos con una amplia experiencia de uso y un conocimiento amplio de sus características y de su perfil beneficio/riesgo.

Para los medicamentos de referencia autorizados antes del 1 de noviembre de 2005, el periodo de protección de datos es de 6 años, si se ha autorizado nacionalmente, y de 10 años, si se ha autorizado por la Comisión Europea por procedimiento centralizado. Tras esa fecha el periodo de protección de todos los medicamentos autorizados en España es de 10 años. Si bien la Agencia no autorizará un genérico hasta transcurridos esos 10 años desde la autorización del medicamento de referencia, transcurridos 8 años ya se acepta por la Agencia la solicitud de autorización del genérico y se puede iniciar su evaluación. Este periodo de 10 años puede ampliarse a 11 si durante los primeros 8 años de comercialización el laboratorio innovador desarrolla una o varias indicaciones terapéuticas nuevas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

La aparición en el mercado de un medicamento genérico viene pues marcada por el vencimiento de dos periodos independientes: el de protección de las patentes industriales y el de protección de datos que aplican las agencias de medicamentos. El hecho de que estos periodos no finalicen a la vez y que alrededor de las patentes existan a veces aspectos interpretativos, lleva a que en ocasiones, existan medicamentos genéricos autorizados por la AEMPS, correctos desde el punto de vista de las garantías sanitarias, pero que no pueden comercializarse debido a conflictos de patentes que a menudo se resuelven en el ámbito judicial.

Calidad de los medicamentos genéricos

Como hemos comentado anteriormente, es muy importante señalar que cuando se juzga si un medicamento genérico tiene calidad, eficacia y seguridad suficiente como para ser autorizado estamos hablando del mismo sistema por el que se juzga a los medicamentos innovadores si bien los estudios clínicos de los medicamentos genéricos se apoyan en los realizados por el innovador.

Por lo que respecta a las garantías de calidad químico-farmacéutica, los medicamentos genéricos están sometidos a los mismos requerimientos que los medicamentos de referencia y que todos los medicamentos en general. Ello incluye el cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación (NCF), la autorización e inspec-

ción periódica de los fabricantes por parte de las autoridades y la aportación de todas las garantías que están perfectamente reguladas acerca de las materias primas, el proceso de fabricación, las impurezas y productos de degradación, y el establecimiento de especificaciones.

Un aspecto que conviene destacar para aclarar malentendidos que ha habido al respecto en el pasado, es el que se refiere al contenido de principio activo de medicamentos innovadores y genéricos. A este respecto sólo puede afirmarse que **no existen diferencias entre el medicamento de referencia y el genérico en cuanto a su contenido de principio activo**. La variación que puede existir en la cantidad de fármaco que contienen los medicamentos y los demás criterios de calidad vienen definidos por la Farmacopea, en nuestro caso por la Farmacopea Europea o la Real Farmacopea Española y se aplican del mismo modo a los medicamentos genéricos y a los de referencia.

De acuerdo con este estándar, de forma general, la uniformidad de dosis debe encontrarse dentro de un $\pm 5\%$ sobre el valor declarado. No serían aceptables para su puesta en el mercado lotes en cuyo control de calidad se pusiera de manifiesto una desviación sobre las especificaciones autorizadas. Existen algunas excepciones, por ejemplo, en el caso de productos inestables que se pueden llegar a sobredosificar si no existen problemas de seguridad como las vitaminas. En la Farmacopea de los EEUU, donde se incluyen monografías específicas para cada forma farmacéutica de los medicamentos, es posible ver rangos de aceptación mayores del 5%. Pero no debe olvidarse que estas monografías se elaboran en función del producto innovador. Por ejemplo, la especificación del $\pm 8\%$ en contenido definido en la Farmacopea de los EEUU para la carbamazepina se basa en los datos del producto innovador y marca por tanto las diferencias aceptables en los distintos lotes del innovador.

Otro aspecto a aclarar, en relación con la calidad, es que el menor precio del genérico, no se debe a diferencias ligadas a la fabricación, que cumple con idénticos estándares, sea cuál sea el tipo o tamaño de la compañía. De hecho, las propias compañías de medicamentos innovadores producen a veces genéricos y también es habitual que un laboratorio de genéricos fabrique para otros, de manera que los productos comercializados por las compañías de genéricos no son siempre fabricados por ellos mismos. Por ejemplo, los genéricos de omeprazol son fabricados por unas pocas compañías en el mundo y, sin embargo, hay un gran número de productos comercializados, porque muchos de ellos son el mismo producto. Asimismo, debemos recordar que el mercado de los medicamentos genéricos en España está constituido por los mismos productos genéricos que se autorizan y utilizan en el resto de países de la UE y también a

veces en Suiza, EEUU y Canadá. El menor precio de los medicamentos genéricos está sujeto a distintos factores pero, en España, el precio está fijado por la Administración, y el Estado asigna directamente un menor precio a los genéricos.

Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

Como se ha mencionado, la piedra angular de la autorización de los medicamentos genéricos es la demostración de que son asumibles los datos de eficacia y seguridad del medicamento de referencia a través de la demostración de bioequivalencia con el mismo.

La bioequivalencia es una metodología con sólidos fundamentos científicos que se basa en el principio de que los efectos sistémicos del medicamento se ocasionan por la entrada del medicamento en el organismo, de forma que si se garantiza que el medicamento genérico, no sólo tiene la misma cantidad de principio activo, sino que genera una curva de niveles plasmáticos en función del tiempo idéntica a la del innovador, y sus efectos sistémicos serán los mismos.

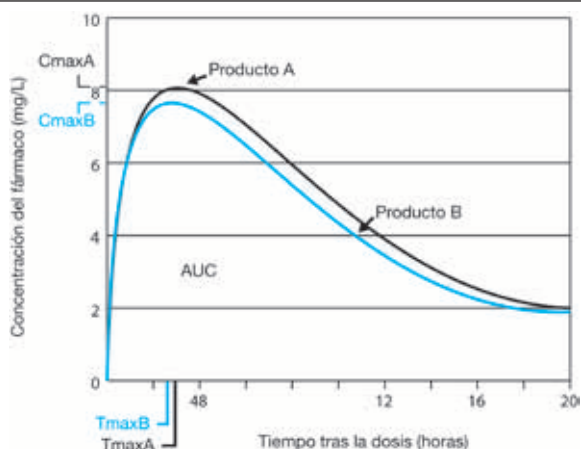
Esta metodología ha sido ampliamente utilizada durante muchos años en todos los países desarrollados (Unión Europea^(3,6), Estados Unidos⁽⁷⁾, Canadá^(8,9), Japón⁽¹⁰⁾ y recomendada por la OMS⁽¹¹⁾) sin haberse identificado objetivamente ningún problema con productos bioequivalentes, incluso en fármacos de estrecho margen terapéutico. Fue precisamente desarrollada por los laboratorios innovadores a partir de la década de 1970, cuando los métodos analíticos se desarrollaron lo suficiente para ser capaces de detectar concentraciones plasmáticas de los fármacos o sus metabolitos, con el objetivo de reducir la repetición de ensayos clínicos innecesarios cada vez que cambiaban de formulación o forma farmacéutica.

Estudios farmacocinéticos de bioequivalencia

Los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia son estudios en los que se compara la curva de niveles plasmáticos a lo largo del tiempo que se obtienen en un modelo experimental en el que se realizan extracciones seriadas de sangre a un grupo de voluntarios tras la toma del medicamento de referencia y del medicamento genérico. Los parámetros básicos que se analizan (Figura 2) son el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{max}) y el tiempo al que se alcanza esa concentración máxima (t_{max}). El empleo de estudios farmacocinéticos para comparar medicamentos de acción sistémi-

ca se basa en que si la exposición sistémica en velocidad y magnitud es semejante, los niveles en el lugar de acción serán semejantes, por encontrarse en equilibrio con la concentración plasmática. Si las concentraciones en el lugar de acción son semejantes, los efectos terapéuticos o adversos tendrán que ser semejantes. Además, dado que los parámetros farmacocinéticos de exposición sistémica (AUC y C_{max}) suelen ser proporcionales a la dosis absorbidas, las potenciales diferencias entre dos medicamentos con idéntica cantidad de principio activo, se detectarán mejor que comparando efectos farmacológicos o clínicos, ya que la curva dosis-respuesta suele ser bastante plana en el rango de dosis terapéuticas (hiperbólica si la dosis se representa en escala original y sigmoidea en escala logarítmica). En caso de que la cinética (AUC o C_{max}) del fármaco fuese no-lineal por saturación del metabolismo, el aumento de AUC o C_{max} sería más que proporcional a la dosis y a esas dosis donde comienza la saturación sería todavía más sensible para detectar diferencias entre formulaciones. Obviamente la proporcionalidad a la dosis administrada se tiene en cuenta a la hora de diseñar los estudios de bioequivalencia.

Figura 2
Representación gráfica de la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de dos medicamentos (A y B) con sus respectivos parámetros farmacocinéticos (AUC , C_{max} y t_{max}).



Estos estudios se suelen realizar con un diseño cruzado para realizar una comparación donde cada sujeto es su propio control, lo que disminuye la variabilidad. En los diseños paralelos, necesarios cuando la semivida del fármaco es muy larga, nos encontramos con la variabilidad total (la suma de la intraindividual y la interindividual), mientras que en los diseños cruzados la variabilidad es intraindividual (junto con los errores aleatorios inevitables).

Estos estudios se realizan generalmente en voluntarios y en dosis única, salvo que no sea posible por tener que realizarse por motivos de seguridad en pacientes que

no pueden someterse a un periodo de lavado entre los periodos de tratamiento del diseño cruzado. Los voluntarios sanos son un modelo para comparar la calidad biofarmacéutica o el funcionamiento *in vivo* de las formulaciones. No se trata de imitar el uso clínico en pacientes (que por otra parte serían más variables y podrían cambiar su estado metabólico con el tiempo y dejar de ser comparables en ambos periodos de administración), sino de investigar la calidad *in vivo* de las formulaciones y poder detectar las diferencias entre formulaciones más fácilmente (en el escenario con menor variabilidad), para poder asumir que si los productos son de la misma calidad, se comportarán igual en todos los posibles pacientes. De este modo la bioequivalencia demostrada en voluntarios sanos es aplicable a todos los pacientes y a todos los grupos de edad. De hecho, la bioequivalencia de las formulaciones pediátricas con las formulaciones para adultos.

Los estudios en dosis única son más sensibles para detectar diferencias entre las formulaciones, especialmente en la velocidad con que liberan el fármaco, que los estudios tras dosis únicas en estado estacionario, aunque el uso real del medicamento sea en dosis múltiples. Las diferencias en C_{max} que pueden observarse tras una única dosis se enmascaran si se administran en estado estacionario. Por tanto, se emplea el modelo más sensible posible para detectar las diferencias que puedan llegar a existir, aunque en uso crónico carezcan de relevancia clínica.

Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas se convierten en una variable subrogada de eficacia y seguridad en los medicamentos de acción sistémica. Muchos medicamentos autorizados, innovadores o no, se basan también en esta asunción, ya que las formas farmacéuticas o formulaciones que se comercializan son simplemente bioequivalentes con aquellas ensayadas en los estudios clínicos de fase III. Y éstas suelen ser equivalentes con las formulaciones ensayadas en fase II y éstas últimas con las de fase I. La bioequivalencia es la única manera posible de extrapolar la evidencia obtenida con las primeras formulaciones en las fases iniciales del desarrollo a las siguientes. Además, tras la comercialización los medicamentos de referencia pueden cambiar la formulación y se sigue asumiendo que el perfil de eficacia y seguridad no se verá alterado en los pacientes que están actualmente siendo tratados (intercambiabilidad).

Criterios de aceptación de bioequivalencia para la autorización de un genérico

En general, para concluir que dos medicamento son equivalentes se debe demostrar que las concentraciones plasmáticas que producen son suficientemente seme-

jantes. Para ello se comparan los parámetros farmacocinéticos (AUC , C_{max} y en ocasiones t_{max}) mediante el cociente entre genérico y producto de referencia. Dado que diferencias en biodisponibilidad del 20% en AUC y C_{max} se consideran clínicamente irrelevantes en la gran mayoría de los fármacos, dos medicamentos se consideran bioequivalentes si su exposición sistémica (AUC y C_{max}) en representación del perfil de concentraciones plasmáticas se encuentra dentro de este margen. No sólo el cociente entre genérico y referencia para AUC y C_{max} de la muestra del estudio debe estar entre 0,80 y 1,25, donde 1.00 representa la identidad, sino que se calcula el intervalo de confianza al 90% de estos cocientes y también los extremos de los intervalos deben estar dentro de 0,80 y 1,25.

Así, los valores obtenidos en cada uno de los sujetos del estudio se transforma logarítmicamente para comparar los valores medios del genérico y la referencia como diferencia en escala logarítmica con un margen simétrico de aceptación (-0,223 y 0,223), que se convierte en cociente en la escala original tras su exponenciación, con márgenes de aceptación simétricos como cociente (0,80 y 1,25). Para concluir sobre la población a partir de una muestra de sujetos se realiza inferencia estadística con un nivel de confianza del 90% en el intervalo de confianza que estima el valor del cociente entre genérico y referencia en la población. Sólo se puede concluir bioequivalencia si todo el intervalo de confianza al 90% de los cocientes entre genérico y referencia para AUC y C_{max} están incluidos dentro del margen 0,80 y 1,25.

El rango de aceptación del 20% en los parámetros farmacocinéticos se fijó ya en los años 80 teniendo en cuenta diversas consideraciones que permiten asumir que se trata de un dintel que marca la ausencia de consecuencias de una diferencia cinética. Una forma de expresarlo es que el paciente que recibe el medicamento de referencia en dos días consecutivos experimenta cambios de esta magnitud o mayores según sea la variabilidad intraindividual del fármaco. El rango del 20% de aceptación en los parámetros cinéticos es también el criterio utilizado por los laboratorios innovadores para realizar cambios en sus formulaciones o en los procesos de fabricación, tanto durante el desarrollo, una vez que el producto está siendo comercializado y para desarrollar nuevas formas farmacéuticas, sin tener que repetir el desarrollo clínico. La única diferencia para prescriptores y pacientes es que en el caso de los medicamentos innovadores no son conscientes de los cambios que se pueden producir entre lotes del producto innovador porque se realizan sin que se noten en su apariencia.

El hecho de que cada genérico demuestre su bioequivalencia con el de referencia no supone, como a veces se ha oído en algunas informaciones, que las diferencias

entre dos genéricos puedan ser mayores que las del genérico con el estándar de referencia. Si el producto de referencia es el 100% y el intervalo de confianza del cociente genérico/referencia debe estar en un rango del $\pm 20\%$, eso significa que el producto de referencia nunca estará en un extremo sino en el medio con un valor del 100% y la diferencia entre genérico y referencia no puede ser mayor del 20%. Además, entre dos genéricos que se hubiesen aprobado siendo un 20% diferentes con respecto al medicamento de referencia (lo que estadísticamente es extremadamente improbable, ya que no hay poder estadístico para concluir equivalencia en un estudio con un tamaño muestral calculado asumiendo que realmente son iguales si realmente son tan distintos), uno por exceso y otro por defecto, la diferencia sería del 40% y no del 45%. Esto se debe a que 125% es un 20% porque $1.25 = 1/0.80$. Si usásemos 80-120% como criterio de aceptación, un producto rechazado por tener un límite superior del IC90% en 121% sería equivalente si en vez de hacer el cociente test/referencia hiciésemos el cociente referencia/test. En resumen, si los medicamentos genéricos se diferencian normalmente en menos de un 5%, los genéricos en ese caso se podrán llegar a diferenciar un 10%. Es muy dudoso que eso tenga relevancia clínica incluso en fármacos de estrecho margen terapéutico dado que la variabilidad intraindividual suele ser mayor.

Se argumenta que la comparación de los niveles plasmáticos medios no garantiza la equivalencia a nivel individual y que en algunos estudios se pueden observar pacientes con diferencias mayores del 20%. En los estudios clínicos o farmacodinámicos siempre se comparan las respuestas medias, lo mismo ocurre en los estudios farmacocinéticos. Por otra parte, los estudios de bioequivalencia tienen el tamaño muestral justo para concluir equivalencia asumiendo que las formulaciones son semejantes y la variabilidad intraindividual es la descrita en la literatura para ese fármaco (normalmente con el producto de referencia), de manera que si las formulaciones son más distintas de lo esperado, la formulación test es más variable de lo esperado o existe un subgrupo de sujetos en los que el producto no es equivalente el estudio de bioequivalencia no tendrá poder para concluir equivalencia. Si se quisiera demostrar que son equivalentes en todos los sujetos reclutados, se deberían administrar test y referencia en numerosas ocasiones a cada uno de ellos y así cada sujeto sería un estudio a su vez. Se han investigado aproximaciones como la bioequivalencia individual y se han desechado por ser peores que la aproximación actual de la equivalencia media y porque no hay necesidad de cambiar el criterio actual, ya que no hay evidencia de que no garantice la intercambiabilidad.

La bioequivalencia individual fue una propuesta de los reguladores de Estados Unidos que pretendía garantizar todavía más la intercambiabilidad comparando no sólo la biodisponibilidad media sino también la variabilidad intraindividual de las formulaciones y teniendo en cuenta, además, la posible existencia de interacción sujeto por formulación. El criterio para concluir equivalencia individual consistía en sumar todos estos factores de manera que se podían compensar unos con otros. La propuesta se descartó por inadecuada ya que una formulación menos variable y más distinta en su biodisponibilidad media podría considerarse equivalente⁽¹²⁾, lo que significaba ser más permisivo. Especialmente teniendo en cuenta que la variabilidad intraindividual raramente se debe a la formulación sino que es algo debido al fármaco y la existencia de interacción sujeto por formulación es algo excepcionalmente raro^(13;14), que se manifestaría en los estudios como un aumento de variabilidad intraindividual (al ser estudios cruzados) que imposibilita la demostración de equivalencia.

Se ha afirmado que los estudios de bioequivalencia no reflejan las condiciones de uso de los medicamentos porque se realizan en ayunas y en dosis única, cuando los medicamentos se pueden tomar crónicamente y con las comidas. Asimismo se realizan en voluntarios sanos y no en pacientes y no se utilizan distintos grupos de edad. Como ya se ha mencionado el estudio de bioequivalencia se realiza en las condiciones más sensibles posibles para detectar diferencias entre las formulaciones para asegurar la misma calidad biofarmacéutica. De esta manera se intenta asegurar que los medicamentos se comportarán igual en las distintas situaciones en las que se puedan encontrar. Los voluntarios sanos son solamente un “tubo de ensayo humano” cuando no se dispone un método *in vitro* validado para comparar el comportamiento *in vivo* de las formulaciones. Los estudios en dosis únicas son más sensibles que los estudios en estado estacionario para detectar diferencias en la velocidad de cesión desde el medicamento⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. De manera que, aunque en el estado estacionario las diferencias en velocidad de absorción no se reflejen en el perfil de concentraciones plasmáticas y, por tanto, tampoco se reflejen en la respuesta terapéutica, las agencias reguladoras son tan exigentes que requieren una velocidad de absorción equivalente en las condiciones más adversas para garantizar que el producto se comporta *in vivo* con la misma calidad que el producto de referencia y es intercambiabile en todas las situaciones.

Los estudios con comida son menos sensibles generalmente que los estudios en ayunas porque la comida retrasa el vaciamiento gástrico y favorece la disolución. Pero si el medicamento sólo se toma con comida el estudio se hace con comida. Y si la tecnología del producto

de referencia o el test puede verse afectada por la comida, se exigen los dos tipos de estudios (por ejemplo las microemulsiones de ciclosporina, los nanocrisales de fenofibrato, las formas de liberación gastro-resistente o de liberación prolongada). Los pacientes no se incluyen por razones éticas, ya que el medicamento podría no ser bioequivalente (sólo se incluyen si no es tolerable en voluntarios sanos y no hay otra opción) y por razones metodológicas porque su estado metabólico debe ser comparable en los dos periodos de un diseño cruzado. Si la calidad biofarmacéutica es semejante, se considera que será equivalente en todos los grupos de edad. Por razones éticas estos estudios no se realizan en población pediátrica. Las formulaciones pediátricas se ensayan en adultos.

Algunos autores han llegado a publicar que la velocidad y el grado de absorción pueden diferir cuando las características fisicoquímicas de un medicamento genérico son diferentes de las del producto de referencia, determinando diferencias en las concentraciones plasmáticas que pueden ser responsables de efectos negativos en la eficacia o en la tolerabilidad del tratamiento. Precisamente por eso se realizan los estudios de bioequivalencia, para comparar la C_{max} y el AUC, los estudios farmacocinéticos de bioequivalencia garantizan precisamente que la velocidad y grado de absorción son equivalentes y, por tanto, la respuesta clínica será equivalente. Del mismo modo, se considera que la baja solubilidad de los fármacos supone una limitación a la bioequivalencia⁽¹⁸⁾, cuando en realidad los estudios farmacocinéticos se realizan para confirmar que no hay diferencias relevantes independientemente de la alta o baja solubilidad o permeabilidad de los fármacos⁽¹⁹⁾. Del mismo modo, una cinética no lineal no supone una limitación a la bioequivalencia, ya que es un factor que se tiene en cuenta en las guías sobre el diseño de estos estudios para definir la dosis a ensayar^(3;20).

Excipientes, denominación y apariencia de los genéricos

Si bien no hay diferencias en cuanto a principios activos, los medicamentos genéricos pueden contener excipientes distintos a los empleados en el medicamento de referencia. En ocasiones esto se debe a que el uso de ciertos excipientes está patentado por el laboratorio innovador. En cualquier caso, los genéricos utilizan siempre excipientes de uso farmacéutico y de uso muy frecuente en la correspondiente forma farmacéutica. El hecho de que algunos pacientes sean alérgicos o intolerantes a algunos excipientes es una posibilidad que debe ser conocida para informar a los pacientes o la población en general de la necesidad de revisar los excipientes de los

medicamentos que son dispensados, no solo en el caso de los genéricos sino en cualquier otro caso y siempre que se sustituye un medicamento por otro, sean estos innovadores o genéricos.

Al igual que los excipientes, la apariencia de los medicamentos genéricos puede ser distinta a la de los medicamentos de referencia lo cual, en caso de sustitución, podría confundir a algunos pacientes e influir negativamente en el cumplimiento terapéutico o en la aparición de errores en la medicación. De nuevo, es necesario hacer hincapié en informar a los pacientes de que los cambios en apariencia no conllevan cambios en la eficacia y la seguridad y en implantar las medidas adecuadas para que las políticas de sustitución cumplan su objetivo de reducción de costes con las mínimas sustituciones en los medicamentos dispensados, puesto que el intercambio continuo no es deseable aunque los medicamentos sean intercambiables.

No es factible obligar a que los genéricos tengan el mismo aspecto que el medicamento de referencia por varios motivos, entre los que destacamos que los genéricos son a menudo de ámbito europeo o global, donde sustituyen a originales con diversa apariencia. Asimismo existen aspectos de propiedad que desaconsejan o impiden que los genéricos se presenten como imitadores de los medicamentos de referencia; los genéricos son medicamentos de otra compañía pero de los que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios garantiza su intercambiabilidad.

Por lo que se refiere a la denominación e identificación de los medicamentos genéricos, éstos siguen la misma normativa que el resto de medicamentos. Las instrucciones de uso (ficha técnica y prospecto) de los medicamentos genéricos son iguales a las de los medicamentos de referencia, con la excepción, en casos muy concretos, de alguna indicación cubierta por un patente, en cuyo caso, el genérico omite dicha información en su material informativo. Es claro que esta omisión, originada por aspectos de patentes, no tiene relación con aspectos de bioequivalencia u otros aspectos técnicos del medicamento.

Muchos genéricos utilizan como denominación comercial, el nombre del principio activo seguido del nombre del laboratorio pero en cambio otros genéricos se denominan con una marca o nombre de fantasía. El laboratorio titular puede elegir la forma de denominar a su medicamento genérico. Por ello el tipo de nombre o la existencia de una marca no identifica si un medicamento es un genérico o un original y, por supuesto, la existencia de una marca no supone ninguna garantía adicional.

Los genéricos bioequivalentes, independientemente de su denominación comercial con marca o con el nom-

bre del principio activo, se identifican por las siglas EFG, lo que garantiza que tienen el mismo perfil de eficacia y seguridad que el medicamento de referencia. Otros medicamentos que estén autorizados, con el mismo principio activo y no lleven las siglas EFG, significa que se han autorizado por presentar una relación beneficio/riesgo favorable: cualquiera de ellos puede prescribirse pero no necesariamente han demostrado bioequivalencia con un medicamento de referencia. Esto último es lo que sucede, por ejemplo, con distintos medicamentos a base de ibuprofeno que están en el mercado.

Conclusiones

- Los medicamentos genéricos se utilizan en todo el mundo con el fin de optimizar el gasto en medicamentos. Son medicamentos que presentan un perfil de eficacia y seguridad equivalente al de su correspondiente medicamento de referencia y que compiten con el original una vez expirado el período de explotación exclusiva del medicamento original.
- Los medicamentos genéricos son igual de prescribibles que el medicamento de referencia en pacientes recién diagnosticados y, además, se consideran intercambiables con el medicamento de referencia.
- Los medicamentos genéricos pueden tener distinta apariencia y llevar distintos excipientes que el medicamento de referencia, lo que debe tenerse en cuenta para las acciones informativas necesarias en caso de sustitución de medicamentos, a pacientes intolerantes o alérgicos a determinados excipientes y a pacientes cuyo cumplimiento terapéutico pudiera afectarse por el cambio de apariencia o denominación del medicamento.

Bibliografía

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Communities L 311, 67-128. 28-11-2004.
2. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 29/2006. 26-7-2006. BOE núm 178. 27-7-2006.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20-1-2010. London, European Medicines Agency (EMA).
4. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 5-10-2007.
5. Health Canada TPD. Guidance for Industry. Bioequivalence Requirements: Critical Dose Drugs. 31-5-2006.
6. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms. 28-7-1999.
7. US Department of Health and Human Services FDA CDER. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence. Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. 2003.

8. Health Canada TPD. Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part A: Oral Dosage Formulations Used for Systemic Effects. 1992.
9. Health Canada TPD. Conduct and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies - Part B: Oral Modified Release Formulations. 1996.
10. National Institute of Health Sciences J. Guideline for Bioequivalence Studies for Generic Products. 22-12-1997.
11. World Health Organization. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Report Series 937, 347-390. 2006. Geneva, WHO Press. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.
12. Endrenyi L, Amidon GL, Midha KK, Skelly JP. Individual bioequivalence: attractive in principle, difficult in practice. *Pharm Res* 1998; 15(9):1321-1325.
13. Endrenyi L, Tothfalusi L. Subject-by-formulation interaction in determinations of individual bioequivalence: bias and prevalence. *Pharm Res* 1999; 16(2):186-190.
14. Endrenyi L, Taback N, Tothfalusi L. Properties of the estimated variance component for subject-by-formulation interaction in studies of individual bioequivalence. *Stat Med* 2000; 19(20):2867-2878.
15. el-Tahtawy AA, Jackson AJ, Ludden TM. Comparison of single and multiple dose pharmacokinetics using clinical bioequivalence data and Monte Carlo simulations. *Pharm Res* 1994; 11(9):1330-1336.
16. Fernández-Teruel C, Nalda MR, González-Alvarez I et al. Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: linear kinetics (I). *Eur J Pharm Sci* 2009; 36(1):137-146.
17. Fernández-Teruel C, González-Alvarez I, Navarro-Fontestad C, García-Arieta A, Bermejo M, Casabo VG. Computer simulations of bioequivalence trials: selection of design and analyte in BCS drugs with first-pass hepatic metabolism: Part II. Non-linear kinetics. *Eur J Pharm Sci* 2009; 36(1):147-156.
18. Argumosa A, Herranz JL. [The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy]. *Rev Neurol* 2005; 41(1):45-49.
19. García-Arieta A, Blázquez-Pérez A, de la Barrera PP, Pozo-Hernández C, Vargas-Castrillon E. [Regarding generic antiepileptic drugs]. *Rev Neurol* 2006; 43(7):446-448.
20. Health Canada TPD. Bioequivalence Requirements: Drugs Exhibiting Non-Linear Pharmacokinetics. 3-7-2003.