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

1. OBJETIVO

Establecer los criterios para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos que contienen fármacos de Estrecho Margen Terapéutico y de Dosis Crítica.

2. ALCANCE

Aplica a los Terceros Autorizados que realicen pruebas para demostrar intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de Estrecho Margen Terapéutico y de Dosis Crítica.

3. LINEAMIENTOS REGULATORIOS

Los Terceros Autorizados que realicen estas pruebas deberán cumplir con los requisitos aplicables de la NOM-177 vigente y apegarse a lo dispuesto en la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Buenas Prácticas Clínicas (ICH) y demás disposiciones aplicables.

En todos los casos debe prevalecer el bienestar del sujeto en investigación antes, durante y después del estudio.

La evaluación de la conformidad en la realización de las pruebas de Intercambiabilidad corresponde a la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

4. INTRODUCCIÓN

Se define un fármaco de estrecho margen terapéutico cuando en los **estudios preclínicos,** se encuentra una relación entre la dosis letal 50 (DL_{50}) y la dosis efectiva 50 (DE_{50}) menor a 2. Debido a que en los estudios clínicos no se pueden utilizar estos parámetros, se recomienda que se utilice la relación entre la concentración tóxica 10 y la concentración efectiva 90, o bien, la relación entre la dosis tóxica 10 y la dosis efectiva 90.

Los fármacos de Dosis Crítica han sido descritos como aquellos agentes terapéuticos en las que pequeñas modificaciones en la dosis administradas o pequeñas variaciones en las concentraciones en el organismo pueden provocar fallas terapéuticas graves o bien reacciones adversas graves.

5. REQUERIMIENTOS ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

5.1 Prueba de intercambiabilidad

Todos los medicamentos con fármacos de estrecho margen terapéutico y de dosis crítica deben demostrar su intercambiabilidad por medio de un estudio de Bioequivalencia.

5.2 Diseño del estudio

Con la finalidad de garantizar la integridad de los sujetos de investigación y de acuerdo con las propiedades farmacocinéticas de los fármacos de investigación, se prefieren los diseños de estudio en los que se minimiza la exposición al fármaco, por lo cual serán preferidos los diseños cruzados 2 x 2 o diseños en paralelo; el uso de diseños diferentes deben ser justificados en el protocolo con apego a la NOM-177-SSA1-vigente.
El Protocolo Clínico de Investigación, el Consentimiento Informado y el Manual del Investigador deben especificar las advertencias, contraindicaciones, precauciones y la incidencia de reacciones adversas tomando como base la información científica disponible.
El Investigador Principal debe contar con todos los recursos humanos, materiales y de infraestructura necesarios para el manejo de posibles eventos adversos relacionados al fármaco y asegurar que el equipo de trabajo está capacitado y cuenta con la experiencia para su participación en estos estudios.

5.3 Criterios de intercambiabilidad

Con base a la normatividad vigente, los parámetros farmacocinéticos que se emplean para el análisis de la estadística de bioequivalencia son Cmáx y ABC, mediante la construcción de intervalos de confianza clásicos al 90% de las medias geométricas del cociente del medicamento de prueba y de referencia, de los datos transformados logarítmicamente.

Para los medicamentos de estrecho margen terapéutico el intervalo de confianza para el ABC deberá encontrarse entre 90.00% y 111.11%, con respecto a Cmáx su intervalo deberá estar incluido entre el 80.00% y 125.00%.

Para los medicamentos de dosis crítica se mantendrá de manera estricta un intervalo de 80% a 125% tanto para Cmáx como para ABC.

5.4 Informe del estudio

El Informe del estudio de intercambiabilidad debe contener los puntos que se indican en la NOM-177-SSA1-vigente.

5.5 Exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones

Se podrá hacer exención de la prueba de bioequivalencia en las demás dosis si la farmacocinética es lineal y existe proporcionalidad cuali y cuantitativamente en la formulación.

Cualquier propuesta alternativa a los lineamientos establecidos en la presente guía, se deberá sustentar científicamente en el protocolo clínico del estudio de intercambiabilidad para ser evaluado por COFEPRIS.

6. BIBLIOGRAFÍA

- NOM-177-SSA1-2013. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de Biocomparabilidad. Requisitos que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs — 2 General Considerations. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm
- European Medicines Agency, Guideline on the investigation of Bioequivalence, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1
- Comparative bioavailability standards: formulations used for systemic effects, Guidance document, Minister or Health Canada, disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.php, consultado el 09 de diciembre de 2015.

- Yu, LX. Jiang, W. Zhang, X. Lionberger, R. Makhlouf, F. Schuirmann, DJ. Muldowney. Chen, M-L. Davit, B. Conner, D. and Woodcock, J. Novel. Bioequivalence Approach for Narrow Therapeutic Index Drugs. Clin Pharmacol Ther. 2015; 97: 286-291

- Marian Sorin PAVELIU, MD,PhDa; Simona BENGEA, MD,PhDa; Fraga Silvia PAVELIU, MD, PhDa, Generic Substitution Issues: Brand-generic Substitution, Generic-generic Substitution, and Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index (NTI)/Critical Dose Drugs a"Titu Maiorescu" University, Bucharest, Romania. A J Clin Med. 2011 Volume 6 No.1 2011.
- Barbara Davit, April C. Braddy, Dale P. Conner, and Lawrence X. Yu, International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences, The AAPS Journal, Vol. 15, No. 4, October 2013 (# 2013).
- Pascal Le Corre. Bio-équivalence et génériques de príncipes actifs à marge thérapeutique étroite, Presse Med. 2010; 39: 169–176.
- Tom Jacobs, Filip De Ridder, Sarah Rusch, Achiel Van Peer, Geert Molenberghs, and Luc Bijnens, Including Information on the Therapeutic Window in Bioequivalence Acceptance, Pharmaceutical Research, Vol. 25, No. 11, November 2008 (# 2008).

ANEXO A. LISTADO DE FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

De acuerdo a las consideraciones anteriores la COFEPRIS establece la siguiente lista de fármacos de Estrecho Margen Terapéutico; esta lista podrá ser actualizada con base en la evidencia científica disponible al momento de su evaluación.

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

ANEXO B. LISTADO DE FÁRMACOS DE DOSIS CRÍTICA

De acuerdo a las consideraciones anteriores la COFEPRIS establece la siguiente lista de fármacos de Dosis Crítica; esta lista podrá ser actualizada con base en la evidencia científica disponible al momento de su evaluación.

1. Ciclosporina
2. Sirolimus
3. Tacrolimus
4. Carbamazepina
5. Ácido valpróico y derivados
6. Amiodarona
7. Clozapina