

CAS/1/OR/4847/2017

Ciudad de México, a 15 de mayo de 2017.

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO, en mi carácter de Comisionado de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 17 bis, fracciones II y IV de la Ley General de Salud; 72, 73 y 167, fracción V, del Reglamento de Insumos para la Salud; 1, 2, 3 fracción I, inciso b, 4, fracción II, inciso c, 11 fracciones, XI y XVIII, 14 fracciones II y XIV del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; y,

CONSIDERANDO

Que en el Artículo Primero del "Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos genéricos", publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de octubre de 2016, se establece que el producto Levotiroxina, forma farmacéutica: tabletas, con tipo de prueba C*, correspondiente a Prueba especial (metodología en la página electrónica de COFEPRIS), se emite la siguiente:

GUÍA PARA ESTABLECER LA INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORALES QUE CONTENGAN COMO FÁRMACO LEVOTIROXINA SÓDICA

1. OBJETIVO

El presente instrumento tiene como objetivo establecer la metodología y criterios para demostrar la intercambiabilidad de productos que contengan Levotiroxina sódica y que deseen obtener el registro sanitario ante la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios como medicamento genérico de fabricación nacional o extranjera.

2. ALCANCE

La guía es aplicable a los solicitantes del registro sanitario de medicamentos genéricos y Unidades Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la intercambiabilidad del medicamento genérico respecto al medicamento de referencia que contiene levotiroxina sódica como fármaco.

3. ABREVIATURAS

- | | |
|-------------------|---|
| 3.1 μg | microgramos |
| 3.2 ABC0-48 | Área Bajo la curva del tiempo cero y hasta las 48 horas |
| 3.3 Cmax | Concentración sérica, plasmática o en sangre total máxima |
| 3.4 IPP | Información para prescribir |
| 3.5 Tmax | tiempo para alcanzar Cmax |
| 3.6 t1/2 | tiempo de vida media |

CAS/1/OR/4847/2017

4. INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel vital en el cuerpo humano y, como tal, la ausencia de tales hormonas requiere de tratamiento. La glándula tiroides es responsable de la síntesis, almacenamiento y liberación de hormonas metabólicas, incluyendo la tiroxina (T_4) y la triyodotiroxina (T_3). Estas hormonas son cruciales en la regulación de muchos procesos metabólicos y son vitales para el crecimiento normal y el desarrollo. También están involucrados en los efectos calorigénicos, cardiovasculares y metabólicos. Las hormonas ejercen sus efectos presumiblemente mediante la interacción con proteínas nucleares específicas que constituyen los receptores de hormonas tiroideas.

En el organismo la tiroxina se encuentra en su forma quiral levógira; es decir, la levotiroxina o T_4 (3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina) que es bioquímicamente y fisiológicamente indistinguible de la levotiroxina exógena. La levotiroxina exógena es administrada por vía oral como sal sódica cuando el organismo presenta deficiencia de la hormona natural; es decir, para el tratamiento de hipotiroidismo.

5. FARMACOCINÉTICA

La levotiroxina se absorbe principalmente en el intestino delgado, específicamente en el duodeno, yeyuno e íleon, muy poca cantidad es absorbida en el estómago. El tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) ocurre aproximadamente a las 2 horas.

La levotiroxina tiene un volumen de distribución limitado de 11.6 L en voluntarios sanos. Tanto T_4 como T_3 se unen en una proporción superior al 99.8% a proteínas plasmáticas, principalmente a la tiroxina vinculante globulina (TBG), y en menor medida a la tiroxina vinculante de prealbúmina y a la albúmina.

El metabolismo de T_4 se lleva a cabo mediante reacciones secuenciales de desiodación. Aproximadamente el 80% de la dosis diaria de T_4 se transforma en T_3 que es la hormona activa y en T_3 reversa (rT_3), en una proporción aproximada del 50 % para cada una de ellas. La hormona T_3 , a su vez se metaboliza a T_2 y iodotironamina (T_1).

La vida media de eliminación para T_4 es de 6.2 días en voluntarios sanos, mientras que la vida media para T_3 es de aproximadamente 1 día.

6. ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

La información de la literatura indica que los niveles sistémicos de levotiroxina (T_4) muestran una mejor correlación con los niveles de T_4 en el sitio de acción que la triyodotiroxina (T_3) o las hormonas estimulantes del tiroides (TSH), por lo que es la más adecuada para establecer la eficacia y la seguridad de un medicamento genérico. A pesar de la sensibilidad de la TSH a los cambios en el nivel de esta hormona tiroidea, la TSH no es adecuada para establecer la bioequivalencia entre formulaciones porque existe un retraso significativo entre la administración de levotiroxina exógena y los cambios observados en los niveles de TSH.

CAS/1/OR/4847/2017

Dado que la levotiroxina es un compuesto endógeno, para distinguir las verdaderas diferencias entre formulaciones se debe asegurar una relación alta de las concentraciones de la levotiroxina exógena respecto a las concentraciones basales de la levotiroxina endógena, por lo que se recomienda el uso de dosis supraterapéuticas de levotiroxina así como la toma de muestras previas a la administración de los medicamentos bajo estudio, con el fin de determinar los valores basales de la levotiroxina endógena. La dosis recomendada es la equivalente a 600 µg de levotiroxina y la toma de al menos 3 muestras previas a la administración del medicamento.

La NOM-177-SSA1-2013 en el numeral 8.4.8.1 establece que "los diseños cruzados o paralelos con muestreo truncado a un mínimo de 72 h para fármacos con vida media larga": Sin embargo, en los estudios previos se pudo apreciar que en los tiempos de muestreo posterior a las 48 horas no es posible caracterizar con certidumbre las diferencias entre las concentraciones exógenas de las concentraciones endógenas, por lo que se establece que los estudios de Bioequivalencia de levotiroxina deben ser truncados a 48 h.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, simple ciego, cruzado con dos periodos y dos secuencias, con un adecuado periodo de lavado de al menos 30 días, bajo condiciones de ayuno en voluntarios sanos de ambos sexos a una dosis única de 600 µg truncado a 48 horas.

Nota. La dosis puede ser ajustada administrando varias unidades del medicamento para obtener una dosis final de 600 µg.

8. TOMA DE MUESTRAS

En ambos periodos se deberán tomar 3 muestras de sangre previo a la dosificación (a los tiempos 0.5 h, 0.25 h y 0 h pre dosis); la toma de muestras debe continuar hasta 48 horas posterior a la administración de cada uno de los medicamentos (prueba o referencia) de levotiroxina sódica.

Las concentraciones de levotiroxina posterior a la administración del producto deben ser corregidas para cada sujeto en cada período con el promedio de las concentraciones de las 3 muestra previas a la dosificación.

CAS/1/OR/4847/2017

9. ANALITO DE INTERÉS Y FLUIDO BIOLÓGICO

Se determinan las concentraciones en plasma de levotiroxina (T₄)

10. TAMAÑO DE MUESTRA

El número de sujetos de investigación evaluables no debe ser menor a 12 y se debe de justificar previamente en el protocolo de acuerdo a lo que establece la NOM-177-SSA1-2013 referente a esta sección.

11. CRITERIO PARA DEMOSTRAR LA INTERCAMBIABILIDAD DE PRODUCTOS QUE CONTENGAN LEVOTIROXINA

Los parámetros farmacocinéticos que se emplearán para el análisis de la estadística de bioequivalencia son C_{máx} y ABC₀₋₄₈ de levotiroxina (T₄) mediante la construcción de intervalos de confianza al 90% de la razón de medias geométricas de estos parámetros farmacocinéticos para verificar su bioequivalencia. El análisis estadístico para demostrar intercambiabilidad será únicamente empleando los valores corregidos. En ambos parámetros farmacocinéticos los márgenes de equivalencia serán considerados de 80-125%.

12. REFERENCIAS

- 12.1 ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. Consejo de Salubridad General, 07 de Octubre de 2016.
- 12.2 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- 12.3 Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.
- 12.4 Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- 12.5 Norma Oficial Mexicana 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 a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
- 12.6 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.
- 12.7 Arguedas Q, J. A. Levotiroxina. Act Med Per. 2003; 30: 1-7. Abib Jr, E. Pedrazzoli Jr, J. et. al. Levothyroxine Bioequivalence Study: Determination in Healthy Volunteers by Microparticle Enzyme Immunoassay. Global J Med Res. 2010; 10: 58-63

CAS/1/OR/4847/2017

12.8 Colucci, Ph. Seng-Yue, C. Ducharme, M. Benvenga, S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. Eur Endocrinol. 2013; 9: 40-47.

12.9 Bolton. S. Bioequivalence Studies for Levothyroxine. AAPS J. 2005; 7: E47-E53

Ciudad de México a 15 de mayo de 2017.- **El Comisionado de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Dr. Juan Carlos Gallaga Solórzano.**

