



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española del
medicamento

CIRCULAR: 12/2001

ORGANISMO: AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

**CONTENIDO: normas para la elaboración de expedientes de productos
"esencialmente similares" (genéricos)**

AMBITO DE APLICACION: industria farmacéutica veterinaria.

1. Introducción

El Real Decreto 109/1995, transposición de la legislación comunitaria, recoge en su artículo 15, epígrafe 10, punto a, párrafo 1º, la posibilidad de que los solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos veterinarios elaboren un expediente abreviado en el caso de que exista una especialidad autorizada "esencialmente similar". Las condiciones legales necesarias para establecer la similitud del "esencialmente similar" con el producto de referencia son las siguientes:

Autorizado en algún Estado miembro de la Unión Europea según las disposiciones vigentes desde 10 años antes como mínimo para los productos obtenidos por alta tecnología y desde 6 años para el resto de medicamentos.

Comercializado en España.

En caso de que el producto de referencia elegido por el solicitante no coincida con el producto original (primero que obtuvo una autorización en la Comunidad), se hará constar en la parte IA de la solicitud¹.

Las condiciones técnicas que deben cumplir ambos medicamentos se muestran a continuación:

- ♦ Idéntica composición cuali-cuantitativa en términos de principio activo o fracción terapéutica (actividad y/o potencia de la sal, éster, complejo o derivado equivalente en base).
- ♦ Misma forma farmacéutica.
- ♦ Demostración de la bioequivalencia, según proceda.

El carácter abreviado del expediente de solicitud del genérico se refiere a que, una vez establecida la bioequivalencia con el producto de referencia, "el solicitante no precisará presentar los resultados de las pruebas toxicológicas, farmacológicas y

¹ El producto original es el autorizado en algún estado miembro 6/10 años antes y el producto de referencia es el escogido como elemento de comparación para la solicitud "esencialmente similar" y autorizado en nuestro país. Entre ambos puede haber algunas diferencias en el SCP.

clínicas". De esta forma, se evita la repetición de costosos estudios y el uso innecesario de animales de experimentación.

El objetivo que se propone con este documento es triple:

- 1) Establecer unos criterios de elección del medicamento de referencia.
- 2) Delimitar las excepciones en cuanto a contenido del expediente.
- 3) Fijar cuál debe ser, de una forma general, el contenido documental del expediente de solicitud de un medicamento "esencialmente similar".

Todo ello, con el fin de proporcionar una orientación a los solicitantes, partiendo de la imposibilidad de establecer criterios absolutos de forma generalizada, por lo que se les recomienda que, antes de presentar la solicitud, consulten a las Autoridades Reguladoras caso por caso.

2. Elección del medicamento de referencia

El solicitante debe comprobar que se cumplen las condiciones legales establecidas bien por sus propios medios o por consulta a las Autoridades Reguladoras. En este último caso, sólo se informará sobre la situación registral del producto: fecha de autorización y SCP si existe. En caso contrario, se informará sobre las características más relevantes: composición en términos de principios activos, forma farmacéutica, posología, especies de destino entre otras.

Una vez satisfecho este requisito, se recomienda al solicitante que elija el producto original, es decir, aquel que fue registrado primero y que puede considerarse el más característico de los que contienen al principio activo. Se considera que en este tipo de productos es más fácil asumir la seguridad y la eficacia por parte del "esencialmente similar", ya que proceden directamente de la investigación y desarrollo de una compañía determinada.

En caso de que esto no sea posible porque se trate de un medicamento tan ampliamente difundido que no se pueda determinar con facilidad cuál es el producto original (p.ej: en sulfonamidas), el solicitante elegirá el que considere más conveniente.

No obstante, el medicamento de referencia siempre deberá estar autorizado en base a un expediente completo, entendiendo por éste, el que contiene todos los datos de las pruebas físico-químicas, fármaco-toxicológicas y clínicas, ya sean originales, bibliográficos o una combinación de ambos. En ningún caso podrá formularse una solicitud de producto "esencialmente similar" derivada de un expediente abreviado.

3. Ensayos toxicológicos

Entendemos por ensayos toxicológicos aquellos que forman la parte IIIA de la documentación del expediente; es decir: los estudios toxicológicos, el estudio de otros efectos, la seguridad para el usuario y la ecotoxicidad.

Estos ensayos no tienen que ser aportados por el solicitante del "esencialmente similar", puesto que se asume que la toxicidad del principio activo es, lógicamente, idéntica a la del producto de referencia².

No obstante lo anterior, la seguridad para el usuario y las especies de destino puede verse modificada en determinados casos en los que el "esencialmente similar" contenga excipientes con mayor toxicidad intrínseca que los del producto de referencia. En tales casos, el solicitante debe aportar información documental específica con una evaluación del riesgo que permita valorar la conveniencia de incluir alguna precaución en el SCP (epígrafe 5.11).

4. Ensayos farmacológicos

Son los incluidos en las partes IIIA y IV.I (preclínica) del expediente. El estudio clásico de farmacocinética se sustituirá por un estudio de bioequivalencia. Respecto a las exigencias de tolerancia en la especie de destino, será tratada más adelante.

5. Ensayos clínicos

Es la parte IV.II (clínica) del expediente. La identidad de los principios activos del "esencialmente similar" y del producto de referencia asegura la eficacia clínica de aquél, siempre que se hayan demostrado bioequivalentes.

6. Documentación a aportar

Se deberá aportar la siguiente documentación:

- a) Parte I.
- b) Parte II.
- c) Documentación relativa a residuos, si procede.
- d) Ensayo de bioequivalencia
- e) Tolerancia en especies de destino, si procede
- f) Resistencias.

² Siempre y cuando el perfil de impurezas, sustancias relacionadas y productos de degradación no suponga un aumento de la toxicidad respecto al producto de referencia, particularidades que en su caso deberá puntualizar.

Los datos que deben incluirse variarán según la naturaleza del genérico:

a) La parte I será completa e idéntica a la de cualquier tipo de solicitud, tal y como se describe en el volumen 6B de las Normas de la Unión Europea. No obstante, se deben señalar algunas características específicas:

En los datos administrativos se aportará prueba documental del registro del medicamento de referencia (6/10 años).

El solicitante debe poner especial cuidado en la elaboración de su sumario de características teniendo en cuenta las peculiaridades debidas a los excipientes, especies de destino o modo de administración del producto esencialmente similar, circunstancias éstas que pueden variar respecto al producto de referencia.

Los informes de los expertos deberán valorar de forma crítica especialmente las bases de la similitud del "esencialmente similar" con el medicamento de referencia, la bioequivalencia, las sustancias relacionadas y productos de degradación del principio activo³ y la elección de los excipientes⁴.

b) La parte II será idéntica a la de una solicitud con expediente completo, por lo que el solicitante tendrá en cuenta el volumen 6B de las Normas de la Unión Europea.

c) La documentación relativa a la parte de residuos incluirá la identificación detallada de la sustancia (epígrafe B.1), los estudios de residuos (epígrafe B.2) y el método analítico validado de determinación de los mismos (epígrafe B.3).

En aquellos casos en los que, según la directriz, el producto objeto de la solicitud pueda considerarse esencialmente similar, sin estudio de bioequivalencia *in vivo* (ver ejemplos en el Anexo) no será necesaria la presentación de la parte IIIB.

En el caso de que sea necesario comprobar la bioequivalencia, se deberá demostrar que los dos medicamentos tienen perfiles plasmáticos comparables. No obstante, la bioequivalencia podría no asegurar la misma cinética de disposición tisular. En consecuencia, el solicitante deberá justificar la no necesidad de aportar documentación relativa a la depleción de residuos.

En aquellos casos en los que no pueda medirse directamente en sangre u otro fluido biológico el nivel de fármaco, en los que la absorción sistémica no es relevante para el efecto farmacológico y cuando éste no pueda ser monitorizado adecuadamente, el estudio de la bioequivalencia desde una perspectiva puramente farmacocinética no es adecuado. Debe sustituirse por una bioequivalencia basada en

³ No deben redundar en una mayor toxicidad o en una menor eficacia del producto genérico.

⁴ Bien conocidos, seguros, idóneos para la forma farmacéutica y compatibles con la misma seguridad y eficacia

criterios farmacodinámicos o clínicos. En tales casos, también han de aportarse estudios de residuos, que incluirán siempre una depleción en las especies de destino.

d) El ensayo de bioequivalencia será la base de las solicitudes de los medicamentos "esencialmente similares". Para la realización del ensayo de bioequivalencia se tendrá en cuenta la directriz comunitaria y la literatura científica que el solicitante pueda considerar de interés.

e) El estudio de la tolerancia local en las especies de destino ha de aportarse en aquellos casos en que el "esencialmente similar" cumpla con alguna de las siguientes condiciones:

- 1- Se vaya a administrar por vía parenteral, intramamaria o tópica.
- 2- Incluya algún excipiente no habitual por sus características, al uso al que destina o por la dosis a la cual se administra.
- 3- Contenga excipientes considerados como potencialmente irritantes.

f) La documentación relativa a resistencias desarrolladas a determinados principios activos fundamentalmente antiinfecciosos y antiparasitarios es de inclusión inexcusable en el expediente de solicitud de un genérico, puesto que su principio activo ha sido objeto de un uso histórico en Medicina Veterinaria. En consecuencia, el solicitante debe aportar el estado actual de las resistencias a los microorganismos y parásitos patógenos (CMI₉₀) objeto de las indicaciones terapéuticas propuestas e información sobre los posibles mecanismos de resistencia. El solicitante deberá presentar una evaluación del riesgo.

Madrid, 13 de junio de 2001

La Directora de la Agencia Española del Medicamento

M^a Victoria de la Cuesta García