



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA
DE SALUD

CIUDAD INNOVADORA
Y DE DERECHOS

Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Subsecretaría de Prestación de Servicios Médicos e Insumos

Dirección de Medicamentos, Tecnología e Insumos

MEDICAMENTOS GENÉRICOS, BIOEQUIVALENCIA Y SU IMPORTANCIA EN EL SECTOR SALUD

Autores

Q.F.B. Rocío Mejía Vázquez

Q.F.B. Héctor Salgado Schoelly

Revisó:

Mtro. Francisco Tomás Delgado Cruz



Contenido

Introducción	3
Medicamento genérico y equivalencia terapéutica.....	5
Terminología.....	6
Bioequivalencia (BE).....	6
Biodisponibilidad (BD):.....	7
Estudios de bioequivalencia	8
a) Estudios farmacocinéticos en humanos (bioequivalencia).	9
b) Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.....	9
c) Ensayos clínicos comparativos.....	9
d) Estudios in Vitro.	9
¿En cuales formas farmacéuticas NO es exigible la bioequivalencia?	10
Entonces el caso de los sólidos orales, ¿es siempre posible realizar la sustitución de un innovador por un genérico si hago un estudio de bioequivalencia?.....	11
<i>Diferencias en el concepto de medicamento genérico en diferentes países (17):.....</i>	13
Diferencias en el concepto de medicamento genérico en diferentes países.	15
¿Por qué son tan importantes los medicamentos genéricos?	17
Bibliografía.....	18



Medicamentos Genéricos, Bioequivalencia y su importancia en el Sector Salud

Introducción

De acuerdo con la Dirección General de Epidemiología, en México en el año 2018, la Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II) y la Hipertensión arterial se encuentran entre las Enfermedades No Transmisibles (ETN) que ocupan los primeros lugares entre las veinte principales causas de enfermedad a nivel nacional.

Actualmente, México enfrenta una transición que conlleva a un incremento de estas ETN, en conjunto con el Cáncer y la Enfermedad Renal Crónica (ERC).⁽¹⁾

Muchos de los pacientes que padecen estas enfermedades necesitarán un acceso prolongado, cuando no de por vida, a los medicamentos, representando un desafío importante para el Sistema de Salud.⁽²⁾

Aunado a ello, cabe mencionar que:

- Los costos de la asistencia sanitaria a nivel mundial están aumentando,
- Los gobiernos proponen alcanzar las metas de cobertura universal y ampliar la protección a los enfermos y los pobres.
- Desde el 2010, la OMS reportó en el informe sobre la salud en el mundo, que se calcula que los países podrían ahorrarse alrededor de un 60% de sus gastos farmacéuticos si en lugar de medicamentos originales comprasen productos genéricos.⁽³⁾

También sabemos que los medicamentos, son los bienes de salud que constituyen el recurso médico y terapéutico más frecuentemente utilizado, por lo que las limitaciones en su producción, circulación y consumo, pueden tener un importante impacto negativo en la salud de la población y en la distribución de las reservas de salud dentro de la sociedad.⁽⁴⁾

De acuerdo a lo anterior, para crear un marco de competencia por precios en el mercado de medicamentos, se utiliza la denominación de **políticas de medicamentos genéricos** para hacer referencia a un muy amplio conjunto de acciones, las cuales⁽⁴⁾ a veces resulta difícil definir ya que los países utilizan diferentes definiciones para entender al medicamento genérico.



Es por ello que es necesario que los medicamentos genéricos deban cumplir con los mismos estándares de calidad, eficiencia y seguridad requeridos para el producto original. Además, debe proporcionarse una garantía razonable de que son, según lo previsto, clínicamente intercambiables con productos de mercado nominalmente equivalentes.⁽⁵⁾

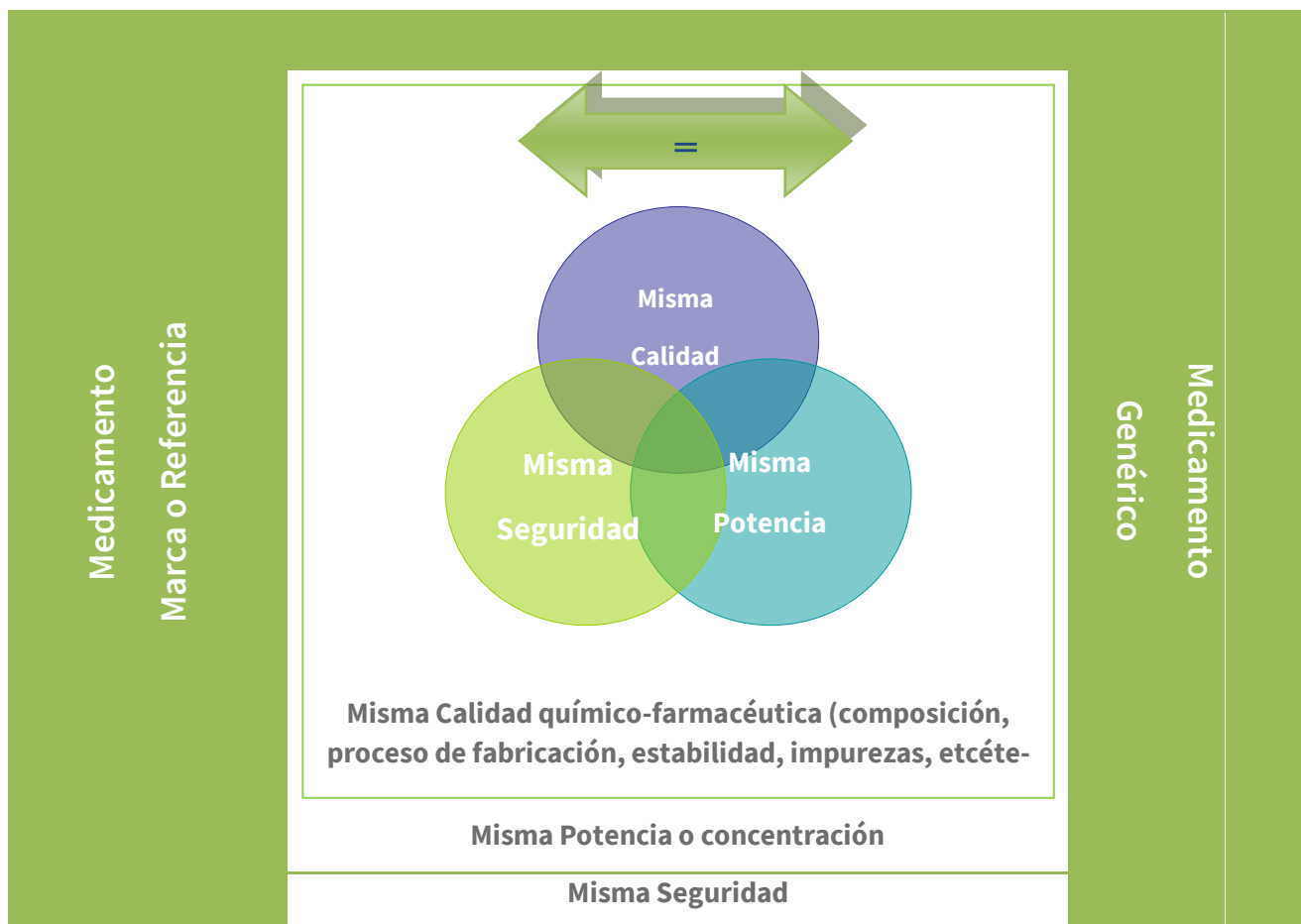
En este boletín haremos referencia a la equivalencia terapéutica de medicamentos, como una parte fundamental en la definición de la comercialización de los medicamentos genéricos y su uso e importancia en el sector salud.

Medicamento genérico y equivalencia terapéutica.

En una dimensión fármaco-clínica, el medicamento genérico debe ser terapéuticamente equivalente al fármaco cuya seguridad y eficacia ha sido probada (llámese este medicamento de marca, original, bajo patente o de referencia).⁽⁴⁾

En México, ambos medicamentos (genérico y de referencia) son aprobados por la Secretaría de Salud y deben cumplir con los mismos estándares de calidad, siendo necesaria una documentación propia completa y cumplir idénticos requisitos.

Básicamente, esto es:





Sin embargo, mientras que el estándar más conocido para acreditar la eficacia y la seguridad de un medicamento 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 su **equivalencia** con un medicamento ya autorizado –**que llamamos medicamento de referencia**– en lugar de hacerlo repitiendo los ensayos clínicos.

Estas pruebas que demuestran una similitud o **equivalencia** entre los medicamentos, convierten a algunos medicamentos genéricos en **Genéricos Bioequivalentes**, lo que significa que el medicamento genérico funciona de la misma manera y proporciona el mismo beneficio clínico que su versión de marca. ⁽⁶⁾

Una empresa solo puede desarrollar un medicamento genérico para su comercialización una vez que haya expirado el período de exclusividad del medicamento de referencia. Esto suele ser 10 años a partir de la fecha de la primera autorización. ⁽⁷⁾

Una vez satisfechas las dimensiones legales y fármaco-clínicas, se puede comercializar el producto genérico y establecer una competencia por precios, ya que al finalizar el período de protección que brinda la patente se eliminan los precios monopólicos ⁽⁴⁾, siendo de esta manera posible, sustituir el medicamento de marca con un medicamento genérico. ⁽⁸⁾



Terminología

Bioequivalencia (BE)

La bioequivalencia (BE) significa la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado en que el ingrediente activo o la fracción activa en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas



están disponibles en el sitio de acción del fármaco cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio diseñado adecuadamente ⁽¹⁰⁾.

Dicho de otra manera, dos medicamentos son bioequivalentes si ambos alcanzan la circulación sistémica de modo similar, logrando las mismas concentraciones en la sangre, es decir que son igualmente bio-disponibles y en consecuencia su eficacia y seguridad son las mismas. ⁽⁹⁾

Los estudios de bioequivalencia están diseñados para comparar el rendimiento in vivo de un producto farmacéutico de prueba (fuente múltiple) en comparación con un producto farmacéutico de referencia. ⁽⁵⁾

Biodisponibilidad (BD):

La biodisponibilidad (BD) es la proporción de fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para que este disponible en el sitio de acción. ⁽¹⁰⁾

Considerando que esta equivalencia se realiza entre el medicamento de referencia y el genérico, vamos a definir estos términos:

De acuerdo con el Suplemento de la Farmacopea vigente:

El **medicamento de referencia** es el indicado por la Secretaría de Salud como tal, que cuenta con el Registro Sanitario de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las Normas Oficiales Mexicanas (NOMs)

El **medicamento genérico** define a una especialidad farmacéutica con los mismos:

- fármacos o sustancias activas
- forma farmacéutica,
- con igual concentración o potencia,
- que utiliza la misma vía de administración

y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, **perfiles de disolución o su biodisponibilidad**, u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia, sin que se requiera que se identifiquen con el logotipo GI, además de que pueden o no tener una denominación distintiva o marca. ⁽¹¹⁾



CARACTERÍSTICAS

- Mismo principio activo.
- Se comporta de igual modo que el medicamento original.
- Llega con la misma velocidad y cantidad al torrente sanguíneo.
- Producen el mismo efecto terapéutico que el medicamento original.

MÁXIMOS BENEFICIOS

- Medicamentos más baratos.
- Misma eficacia.
- Seguridad.
- Calidad.



Estudios de bioequivalencia

En vista de la importancia del proceso de absorción de los medicamentos como un determinante directo de la eficacia y seguridad de las mismas, es necesario determinar aspectos para la realización de estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia, de modo que se generen datos óptimos y relevantes.⁽⁵⁾

Hay varios métodos de prueba disponibles para equivalencia terapéutica, entre los que se incluyen:

- Estudios farmacocinéticos en humanos (bioequivalencia) en los que la sustancia farmacológica activa o uno o más metabolitos se miden en un fluido biológico accesible como plasma, sangre u orina.
- Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.
- Ensayos clínicos comparativos.
- Estudios in vitro.

La aceptación de cualquier procedimiento de prueba en la documentación de equivalencia entre dos productos farmacéuticos por parte de la autoridad reguladora de medicamentos depende de muchos factores, incluidas las características de la sustancia farmacológica activa y el medicamento.

A continuación describimos brevemente cada una de estas metodologías mencionadas:



Estudios
Farmacocinéticos

a) Estudios farmacocinéticos en humanos (bioequivalencia).

Un estudio de bioequivalencia, es un ensayo clínico en voluntarios sanos, a los que se administra el medicamento genérico o el innovador de referencia, en ayunas, separados por un periodo de lavado de más de 3 veces el tiempo de vida media. Durante el estudio se toman muestras seriadas de sangre para construir una curva tiempo-concentración plasmática del principio activo, si ambas curvas se superponen existirá bioequivalencia.⁽¹²⁾

Estudios
farmacodinámicos

b) Estudios farmacodinámicos comparativos en humanos.

Estos estudios pueden ser necesarios si el análisis cuantitativo del fármaco y / o metabolito (s) en plasma u orina no puede realizarse con suficiente precisión y sensibilidad. Además, se requieren estudios farmacodinámicos en humanos si las mediciones de las concentraciones del fármaco no pueden utilizarse como criterios de valoración sustitutos para la demostración de la eficacia y la seguridad del producto farmacéutico en particular, por ejemplo, para productos tópicos sin la absorción prevista del fármaco en la circulación sistémica.⁽⁵⁾

Ensayos clínicos
comparativos

c) Ensayos clínicos comparativos.

En varios casos, los datos del perfil de tiempo de concentración plasmática no son adecuados para evaluar la bioequivalencia entre dos formulaciones. Mientras que en algunos casos los estudios farmacodinámicos pueden ser una herramienta apropiada para establecer la equivalencia, en otros casos este tipo de estudio no se puede realizar debido a la falta de parámetros farmacodinámicos significativos que puedan medirse y se debe realizar un ensayo clínico comparativo para demostrar equivalencia entre dos formulaciones.

Estudios
in vitro

d) Estudios in Vitro.

Bajo ciertas circunstancias, la bioequivalencia puede documentarse utilizando enfoques in vitro. Para los medicamentos administrados **por vía oral, altamente solubles, altamente**



permeables, de disolución rápida, es apropiada la documentación de bioequivalencia utilizando un enfoque in vitro (estudios de disolución).

Además de la determinación del rendimiento in vivo, las pruebas de disolución in vitro son una parte integral de la evaluación de la bioequivalencia, especialmente para los medicamentos genéricos. Se examinan los perfiles de liberación comparativos de la prueba y los productos farmacéuticos de referencia. La prueba de disolución se realiza mediante un método obligatorio y el producto de prueba debe pasar las especificaciones obligatorias. Para productos de liberación prolongada, el método y las especificaciones de disolución se desarrollan para cada medicamento. Las especificaciones se aplican solo a ese medicamento para mantener su calidad y controles de fabricación. ⁽⁵⁾

En México, en caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia a la que se considera como el estándar de oro o bien estudios clínicos que demuestren seguridad y eficacia del producto. ⁽¹³⁾

En la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, se establecen las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como los requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad, los estudios de biocomparabilidad y los que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Esto como requisitos indispensable para los medicamentos con categoría de genéricos que deban cumplir con pruebas de intercambiabilidad, así como medicamentos biotecnológicos biocomparables que deban cumplir con pruebas de biocomparabilidad ⁽¹⁴⁾

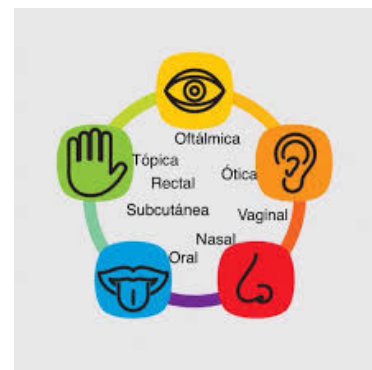
¿En cuales formas farmacéuticas NO es exigible la bioequivalencia?

Se reconoce que no se debe de exigir pruebas de bioequivalencia, cuando se trate de soluciones acuosas de uso parenteral, por ejemplo si la aplicación es por vía intravenosa, ya que al no haber disolución ni absorción, la biodisponibilidad es la misma; en esta circunstancia el medicamento genérico se comporta de modo similar al innovador. ⁽¹²⁾

En el artículo primero del ACUERDO QUE DETERMINA EL TIPO DE PRUEBA PARA DEMOSTRAR INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS GENERICOS Y SE DEFINEN LOS CRITERIOS QUE DEBERAN APLICARSELES,

establecido en la Ley General de Salud (**LGS**) se establecen los criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico, incluyendo también dentro de las exclusiones, las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos, tales como son:

- a) Soluciones acuosas parenterales no liposomales, soluciones orales y soluciones para inhalación con nebulizador, (cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador) ^(13 y 15)
- b) Los gases.
- c) Medicamentos administrados por vía oftálmica, ótica, nasal, oral, tópica, rectal y vaginal de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo con base en el análisis e investigación del Grupo de Expertos en Pruebas de Intercambiabilidad del Consejo de Salubridad General.



En el caso de las formulaciones de compuestos altamente solubles en agua, la intercambiabilidad está asegurada adecuadamente mediante la implementación de buenas prácticas de fabricación y evidencia de acuerdo con las especificaciones farmacopeicas relevantes.

Para la mayoría de los productos farmacéuticos nominalmente equivalentes (incluidas las formas farmacéuticas orales más sólidas), la demostración de equivalencia terapéutica puede y debe llevarse a cabo, y dicha evaluación debe incluirse en la documentación para la autorización de comercialización. ⁽¹⁰⁾

Entonces el caso de los sólidos orales, ¿es siempre posible realizar la sustitución de un innovador por un genérico si hago un estudio de bioequivalencia?

En algunos casos, la sustitución por un genérico puede no ser conveniente.

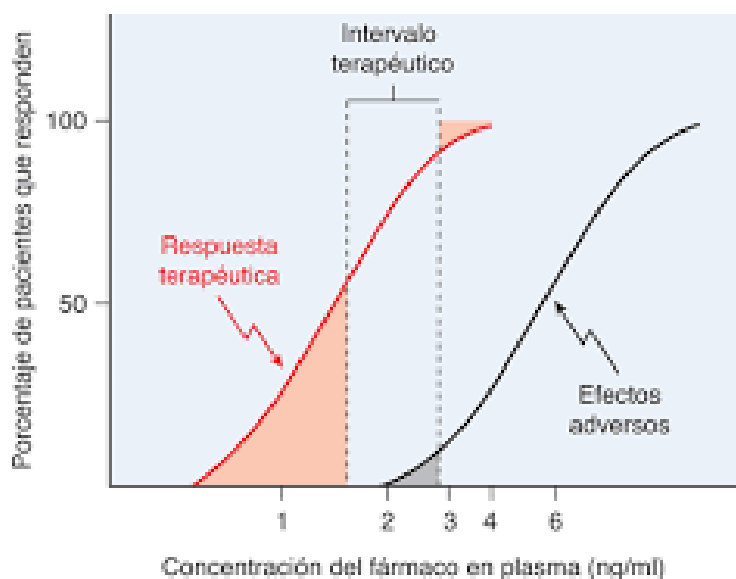
Un producto genérico puede ser inadecuado si la persona es alérgica a alguno de los componentes inactivos que contiene. Por ello, en aquellos casos en que el médico recete específicamente un medicamento

de marca registrada y el consumidor pretende adquirir una versión genérica equivalente en cuanto a sus principios activos, el farmacéutico deberá pedirle que lo consulte previamente con el médico. Esto es en el caso por ejemplo, de medicamentos prescritos en las recetas ordinarias.

Algunas versiones genéricas disponibles pueden no ser bioequivalentes en relación con el fármaco de marca registrada. Estos genéricos pueden usarse, pero no como sustitución del producto de marca registrada. En los casos en que una pequeña diferencia en la cantidad de principio activo en sangre pueda producir una gran diferencia en la efectividad del fármaco, los genéricos no suelen usarse como medicamentos de sustitución de los de marca registrada, aunque estén disponibles productos genéricos bioequivalentes. Ejemplos de este tipo de fármaco son la warfarina (un anticoagulante) y la fenitoína (un anticonvulsivo).

Los fármacos que deben administrarse en cantidades muy pequeñas tienen menor probabilidad de ser intercambiables, porque la diferencia entre una dosis eficaz y una dosis perjudicial (el margen de seguridad) o ineficaz es muy pequeña. Sirve como ejemplo la digoxina, que se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Cambiar una versión de digoxina de marca registrada por un producto genérico puede causar problemas, porque es posible que ambas versiones no sean lo bastante bioequivalentes. No obstante, algunas versiones genéricas de digoxina han sido autorizadas por algunas agencias sanitarias como la FDA como bioequivalentes.⁽¹⁶⁾

En México, en el ANEXO A. LISTADO DE FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO Y DE DOSIS CRÍTICA del Acuerdo anteriormente mencionado, la COFEPRIS define la siguiente lista de fármacos de Estrecho Margen Terapéutico; esta lista podrá ser actualizada con base a la evidencia científica disponible al momento de su evaluación. Se incluye:





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

De la misma manera en el Anexo B de dicho documento, la COFEPRIS establece la siguiente lista de fármacos de dosis Crítica; y de la misma forma esta lista podrá ser actualizada con base a la evidencia científica disponible al momento de su evaluación. Se incluye:

1. Ciclosporina
2. Sirolimus
3. Tacrolimus
4. Carbamazepina
5. Ácido valproico y derivados
6. Amiodarona
7. Clozapina ⁽¹⁷⁾

Diferencias en el concepto de medicamento genérico en diferentes países ⁽¹⁷⁾:

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 Unión Europea.

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%).⁽⁶⁾



Diferencias en el concepto de medicamento genérico en diferentes países ⁽⁶⁾.

Parámetro	Unión Europea	EEUU	Canadá	Australia	Suiza
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	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	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	Igual al medicamento de referencia salvo en caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral
Demostración de equivalencia general	Rango de aceptación 80- 125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y C _{máx}	Rango de aceptación 80- 125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y C _{máx}	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y para el punto medio del C _{máx}	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y C _{máx}	Rango de aceptación 80-125% para el intervalo de confianza al 90% (IC90%) de AUC y C _{máx}



Parámetro	Unión Europea	EEUU	Canadá	Australia	Suiza
Demostración de equivalencia medicamentos de alta variabilidad individual	Sólo se permite ampliar el rango de aceptación para $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ se suele evaluar sólo con el punto medio	Se permite ampliar el rango de aceptación con una justificación clínica	Se permite ampliar el rango de aceptación con una justificación clínica
Demostración de equivalencia medicamentos 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 $C_{m\acute{a}x}$ esté dentro de 80-125%	Se puede estrechar en ciertos casos según criterio clínico	Se puede estrechar en ciertos casos según criterio clínico



¿Por qué son tan importantes los medicamentos genéricos?

Los medicamentos genéricos tienden a **costar menos** que sus equivalentes de marca porque los fabricantes de medicamentos genéricos solicitantes no tienen que repetir los estudios en animales y estudios clínicos (en humanos) que fueron exigidos a los medicamentos de marca para demostrar su seguridad y eficacia.

(8)

La reducción del costo inicial de investigación significa que, aunque los medicamentos genéricos tienen el mismo efecto terapéutico que sus equivalentes de marca, generalmente se venden con descuentos sustanciales, alrededor de 80%- 85% menos en comparación con el precio del medicamento de marca. (8)

Por ejemplo en el 2012, en Estados Unidos represento alrededor de 70% del número total de prescripciones y menos del 20% del coste total

de los medicamentos prescritos. En Europa, la media de los genéricos estuvo alrededor de 40%, y en 2007, el Reino Unido ahorró unos 6.000 millones de euros gracias a la prescripción de genéricos, mientras que en España el ahorro supuso únicamente unos 125 millones de euros (Carrillo Norte, 2012). (20)





Bibliografía

1. Secretaría de Salud. (2018). Veinte principales causas de enfermedad nacional por mes de notificación. Estados Unidos Mexicanos: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE). Disponible en:
http://187.191.75.115/anuario/2018/morbilidad/nacional/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_mes.pdf [Consulta: 24 sep 2019].
2. Dirección General de Epidemiología (2018). Perfil epidemiológico de Enfermedad Renal Crónica en México. México: Secretaría de Salud. Disponible en:
<http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/perfiles-epid/enf-renal-cronica/perfilepid-enfrenalcronica2018.pdf> [Consulta: 24 sep 2019].
3. Chan, M. (18 febrero 2011). Mejor acceso a los medicamentos genéricos. Organización Mundial de la Salud. Disponible en:
https://www.who.int/dg/speeches/2011/medicines_access_20110218/es/ [Consulta: 24 sep 2019]
4. Tobar, F. (2008). Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. Rev Panam Salud Publica; 23(1):59-67. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2008.v23n1/59-67/> [Consulta: 24 sep 2019]
5. ICH (sin fecha). Guidelines on drug bioequivalence requirements in the GCC countries. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Disponible en:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Organisation/GCC/Topics_under_Harmonisation/Bioequivalence.pdf [Consulta: 24 sep 2019].
6. García, A., Hernández C., Avendaño, S. (2010). Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. Inf Ter Sist Nac Salud 2010: 34; 71-82. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/publicaciones/articulo/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf> [Consulta: 24 sep 2019].
7. Glosario EUPATI (24 agosto 2015). Generic medicine. Europe: European Patients' Academy. Disponible en: <https://www.eupati.eu/glossary/generic-medicine/> [Consulta: 24 sep 2019]



8. FDA (2018). Medicamentos Genéricos: Preguntas y Respuestas. United States Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/112590/download> [Consulta: 24 sep 2019]
9. Center for Drug Evaluation and Research (Marzo 2014). Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs. General Considerations. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/88254/download> [Consulta: 24 sep 2019].
10. FDA (april 2018). 21 Code of Federal Regulations. Title 21, Volume 5. Part 320, Sec.320.1 (a). Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.1> [Consulta: 24 sep 2019].
11. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2018). Suplemento para Establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud. México: Secretaría de Salud. Sexta edición.
12. Untama, J. et al. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. Rev Med Hered. 2012; 23(4):221-222. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v23n4/v23n4e1.pdf> [Consulta: 24 sep 2019].
13. Diario Oficial de la Federación (19 sep 2017). Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberían aplicárseles. México: Secretaría de Gobernación. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5497684&fecha=19/09/2017 [Consulta: 24 sep 2019].
14. Diario Oficial (20 septiembre 2013). 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. México: Consejo de Salubridad General. Disponible en : http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013 [Consulta: 24 sep 2019]



15. Diario Oficial (23 febrero 2017). ACUERDO que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos. México: Consejo de Salubridad General. Disponible en :
http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/acuerdos/ACUERDO_DOF_230217.pdf [Consulta: 24 sep 2019]
16. Smith, D. (2019). Bioequivalencia e intercambiabilidad de los fármacos genéricos. Manual MSD. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/f%C3%A1rmacos/f%C3%A1rmacos-con-nombre-comercial-patentado-y-f%C3%A1rmacos-gen%C3%A9ricos/bioequivalencia-e-intercambiabilidad-de-los-f%C3%A1rmacos-gen%C3%A9ricos> [Consulta: 24 sep 2019]
17. Consejo de Salubridad General (Septiembre 2016). Guía para la evaluación de la intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico y dosis crítica. Gobierno de México: Secretaría de Salud. Disponible en:
http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias/2016/Guia_ESTRECHO_MARGEN_TERAPEUTICO_DOSIS_CRITICA_Septiembre_2016.pdf [Consulta: 24 sep 2019]
18. ICH Reflection Paper (13 noviembre 2018). Further Opportunities for Harmonization of Standards for Generic Drugs. The International Council for Harmonisation. Disponible en:
https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Reflection_Papers/ICH_ReflectionPaper_GenericDrugs_Final_2019_0130.pdf [Consulta: 24 sep 2019]
19. European Medicines Agency (2019). From laboratory to patient: the journey of a centrally authorised medicine. European Union. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf [Consulta: 24 sep 2019]
20. Segura, L.A. (23 mayo 2018). Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. Revista Pensamiento Actual - Vol 17 - No. 28, 2017 - Universidad de Costa Rica - Sede de Occidente. Dis-



ponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/pensamiento-actual/article/view/29549/29649>

[Consulta: 24 sep 2019]



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

Directorio

Secretaria de Salud
DRA. OLIVA LÓPEZ ARELLANO

Subsecretario de Prestación de Servicios Médicos e Insumos.
DR. JUAN MANUEL ESTEBAN CASTRO ALBARRÁN.

Director de Medicamentos, Tecnología e Insumos
Q.F.B. HÉCTOR SALGADO SCHOELLY

Subdirector de Medicamentos.
MTRO. FRANCISCO TOMÁS DELGADO CRUZ

Química adscrita a la Dirección de Medicamentos, Tecnología e
Insumos.
Q.F.B. ROCÍO MEJÍA VÁZQUEZ