

# El genérico: oportunidades y barreras

VÉLEZ DÍAZ-PALLARÉS M

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid (España)

Fecha de recepción: 27/06/2019 - Fecha de aceptación: 28/06/2019

## RESUMEN

La aparición de medicamentos genéricos supone un importante ahorro económico para el sistema sanitario. La regulación existente garantiza que estos medicamentos tengan el mismo contenido cualitativo y cuantitativo de principios activos que sus marcas de referencia, así como una bioequivalencia demostrada. Además, las normas que regulan su fabricación, producción, envasado, almacenamiento, transporte, entrega, etc. son iguales a las de sus respectivas marcas, con lo que se les concede una calidad totalmente equiparable. A pesar de ello, la autorización de estos medicamentos no lleva asociado el desarrollo de estudios que midan eficacia y seguridad, por lo que muchos profesionales de la salud, así como pacientes se sienten inseguros empleándolos, y muchas veces, esta predisposición negativa puede

traducirse en resultados en salud negativos.

A pesar de ello, a medida que transcurren los años hay mayor número de estudios que muestran equivalencia entre genéricos y marcas en su perfil de eficacia y seguridad, y cada vez son más los organismos que promueven su intercambiabilidad incluso en el caso de medicamentos de estrecho índice terapéutico. El papel de los farmacéuticos en este escenario es fundamental, pues somos los profesionales que mejor conocemos el medicamento y su mecanismo de acción en el cuerpo humano y tenemos una posición intermedia entre prescriptores y pacientes. En este sentido, el farmacéutico debe estar seguro de que los genéricos son una oportunidad segura y eficiente y convencer de ello, pues éstos son aptos para la inmensa mayoría de los pacientes y en esta dirección tiene que ir su labor educativa.

Palabras clave: **Medicamentos genéricos, bioequivalencia, estudio controlado randomizado, eficacia, farmacéuticos.**

## *Generic drugs: opportunities and barriers*

### SUMMARY

The arrival of generic medicines represents an important economic saving for the health system. The existing regulation guarantees that these medicines have the same qualitative and quantitative content of active ingredients as their reference brands, as well as a proven bioequivalence. In addition, the rules that regulate its manufacture, production, packaging, storage, transportation, delivery, etc. are equal to those of their respective brands, with which they are granted a

totally comparable quality. Despite of this, the authorization of these medications has not been associated with the development of studies that measure efficacy and safety, which is why many health professionals, as well as patients, feel insecure using them, and many times, this negative predisposition can translate into negative health results.

However, as the years go by there are more studies that show equivalence between generics and brands in their efficacy and safety profile, and more

and more organisms that promote their interchangeability even in the case of drugs with a narrow therapeutic index. The role of pharmacists in this scenario is fundamental, because we are the professionals who know the drug and its effects in the human body and we have an intermediate position between prescribers and patients. In this sense, the pharmacist must be sure that generics are a safe and efficient opportunity and convince the population, because they are suitable for the vast majority of patients and their educational work must be focused in this direction.

Key Words: **Generic drugs, therapeutic equivalency, randomized controlled trial, treatment efficacy, pharmacists.**

## INTRODUCCIÓN

Los genéricos representan una oportunidad para racionalizar el gasto, optimizar los recursos y poder contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario. Los farmacéuticos, a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, gozamos de una posición privilegiada para liderar su introducción y aceptación en los hospitales, pues somos expertos en farmacología, farmacocinética, farmacodinamia y gestión del medicamento. Además, la aparición de genéricos permite gozar de mayor variedad de especialidades y así poder seleccionar aquellas que más se adaptan a las necesidades del hospital, como envases clínicos, presentaciones en unidosis, e incluso poder elegir entre un perfil de excipientes más favorable para nuestros pacientes, con menor contenido en sodio, alcohol o lactosa, por ejemplo.

Como expertos en el medicamento, debemos tener claro que un medicamento genérico es igual a su original en cuanto a su composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y forma farmacéutica, y además debe ser bioequivalente. Para establecer la bioequivalencia se ha determinado un margen de un  $\pm 20\%$  en las diferencias de biodisponibilidad del principio activo de un genérico con respecto a su marca. Este margen se fundamenta principalmente en la variabilidad natural interindividual existente principalmente en el proceso de absorción. Dicho margen no hace referencia a la cantidad de principio activo como falsamente se cree, pues como hemos dicho, esta cantidad es igual. En este sentido, en la mayor revisión que reúne los estudios de aprobación de genéricos por parte de la FDA (Food and Drug Administration), se ha comprobado que las diferencias en términos de biodisponibilidad medidas según el parámetro de la AUC (*area under the curve*) está en torno al 3,5% con respecto a la referencia de su marca, y que hasta el 98% de las especialidades presentan una diferencia menor al 10%<sup>1</sup>. Con diversos medicamentos se ha demostrado que estas diferencias están más relacionadas con las diferencias interindividuales<sup>2</sup> o incluso intraindividuales<sup>3</sup> en el proceso de absorción, que en las diferencias entre los laboratorios fabricantes.

## BARRERAS DEL GENÉRICO

A pesar de toda la regulación existente al respecto, en muchos ámbitos los genéricos gozan de mala fama. Cuatro ejemplos que nos ilustran esta situación. Primero; los médicos se prescriben a sí mismos una mayor proporción de medicamentos de marca comparado con lo que prescriben al resto de la población general<sup>4</sup>. Segundo; en una encuesta de percepción de los genéricos se calculó que hasta un cuarto de los médicos prescriptores tienen impresiones negativas acerca de su eficacia, y casi la mitad acerca de su calidad. Además, este concepto negativo es mucho mayor en aquellos médicos mayores de 55, que son 7,5 veces más propensos a no recomendar el uso de genéricos ni a sí mismos ni a sus familiares que los médicos más jóvenes<sup>5</sup>. Tercero; un estudio con más de 200.000 pacientes ha constatado que es más frecuente la vuelta atrás a una marca cuando previamente se ha cambiado el tratamiento de una marca a un genérico que en el sentido contrario, lo que se denomina *switchback*<sup>6</sup>. Y finalmente; los pacientes perciben que al reducir los costes asociados a los genéricos se reduce la calidad y en consecuencia la eficacia de los medicamentos<sup>7</sup>. Se ha comprobado que un paciente responde mejor al efecto analgésico de un medicamento caro que al

de uno barato, o que un paciente con Parkinson tiene mejor respuesta motora cuando sabe que el medicamento es caro, aunque en ambos casos los medicamentos administrados sean placebo<sup>8,9</sup>.

Con este escenario resulta preocupante que el médico pueda ser parte de la causa del efecto nocebo en el paciente. Desde hace tiempo se sabe que la influencia de la opinión del médico puede aumentar los efectos analgésicos de un placebo<sup>10</sup>. Y a la inversa, la sugerencia verbal de un investigador puede disminuir el efecto nocebo, e incluso revertirlo<sup>11</sup>. El efecto nocebo con grupos controlados con placebo ha sido estudiado en numerosas revisiones en diversas patologías como la enfermedad de la motoneurona<sup>12</sup>, fibromialgia<sup>13</sup>, síndrome de piernas inquietas<sup>14</sup>, etc. Aunque en menor medida, también está estudiado el efecto nocebo cuando comparamos marcas y sus genéricos, e incluso marcas con sus biosimilares. En un trabajo en el que se estudiaba la eficacia y seguridad de los betabloqueantes en 60 pacientes se administró a todos ellos placebo de forma oculta. Los pacientes fueron randomizados a cambiar de "marca" a "genérico" y se evidenció que a los pacientes con "genérico" les bajaba menos la tensión y además tenían más efectos adversos<sup>15</sup>. Por otra parte, en una revisión sistemática con infliximab de marca y biosimilar, se aprecia que la tasa de abandonos al tratamiento es mayor en la rama del biosimilar cuando los estudios son abiertos que cuando los estudios son ciegos. Entre las posibles causas de la disparidad se señala al efecto nocebo y a la influencia de que el médico sepa la rama en la que está el paciente<sup>16</sup>. Como profesionales debemos ser muy cautos y vigilantes con este asunto y no menospreciar el efecto nocebo, ya que éste se ha relacionado con un aumento de abandonos de tratamiento al hacer un cambio de una marca por su genérico<sup>17,18</sup>.

Por último, no debemos olvidar las estrategias propias de la industria de patentes para crear barreras contra la prescripción de genéricos, e incluso desacreditarlos<sup>19</sup>. Algunos ejemplos al respecto. En primer lugar, la comercialización de moléculas muy semejantes sin apenas ventajas terapéuticas. Este es el caso por ejemplo del enantiómero del omeprazol, el esomeprazol, con un perfil de seguridad y eficacia totalmente superponible<sup>20,21</sup>. O la comercialización de profármacos como desvenlafaxina o valaciclovir, o de metabolitos como la desloratadina. En segundo lugar, la protección de patentes al cambiar las sales de sus principios activos, como ya sucedió con Pfizer y la atorvastatina cálcica y magnésica en 2008-2009. Sin embargo, esta estrategia no es factible en todos los países ya que, por ejemplo, en España, la Ley de garantías de uso racional del medicamento y productos sanitarios expresa que "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"<sup>22</sup>. En tercer lugar, la creación de nuevas combinaciones de medicamentos cuando las patentes están a punto de vencer, como por ejemplo Fosamax plus D®, que ha surgido al finalizar la patente del alendronato y al que simplemente le han añadido colecálciferol. En cuarto lugar, la protección de patentes según indicaciones. Sanofi-Synthélabo y Bristol-Myers Squibb en 2009 protegieron la patente de clopidogrel para la indicación del síndrome coronario agudo. Sin embargo, estos mismos laboratorios fueron san-

cionados por crear una campaña contra el resto de genéricos de clopidogrel por no contener la misma sal que Clopidogrel Winthrop®, su versión genérica de Plavix®<sup>19</sup>. Más recientemente, Novartis ha logrado mantener la indicación exclusiva de su marca Glivec® para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Dicha estrategia está contemplada en la legislación española como válida<sup>22</sup>. Y por último, cabe mencionar las estrategias relativas al retraso de aprobación de medicamentos para agotar patentes. Así, diversos pacientes en EE.UU. han denunciado a Gilead por enlentecer el proceso de aprobación y comercialización de tenofovir alafenamida, mientras se agotaba la patente de tenofovir, este último con una toxicidad renal y ósea mayor.

## EFICACIA

Para superar con éxito todas las barreras en la aceptación del genérico, nuestra principal preocupación debe radicar en conocer si éste es eficaz y seguro, pues el hecho de demostrar bioequivalencia no es una garantía de eficacia clínica y efectos adversos similares<sup>23</sup>. Resulta alarmante que existan casos clínicos publicados en los que se señala la disminución de la eficacia al hacer cambios de marcas a genéricos. Sin embargo, en estos casos no se han medido niveles plasmáticos para justificar dicha falta de eficacia, ni se ha sometido a la especialidad en cuestión a tests cualitativos y cuantitativos de sus principios activos. A pesar de ello, los autores de estos trabajos son bastante taxativos a la hora de determinar causalidades y señalar al genérico como culpable de dicha pérdida de eficacia<sup>24-26</sup>. Lo ideal sería investigar las causas subyacentes cuando se sospeche de una falta de bioequivalencia. En este sentido, es sobresaliente el estudio de Mikati *et al.* en el que tras descubrir que existía una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones plasmáticas de fenitoína genérica con respecto a su marca, averiguaron que la marca contenía un 99,2% de principio activo frente al 104,6% del genérico y este hallazgo explicaba dichas diferencias en biodisponibilidad<sup>27</sup>.

A pesar de las dificultades, principalmente económicas y de diseño, hay estudios que sí miden la eficacia, aunque éstos son principalmente observacionales. En un estudio observacional a 5 años se comparó el uso de clopidogrel genérico y de marca en más de 24.000 pacientes en cuanto a mortalidad e infarto agudo de miocardio a un año. Se evidenció que ambos son igual de eficaces<sup>28</sup>. Otro estudio de diseño muy semejante con más de 15.000 pacientes demostró que la atorvastatina de marca y genérica son igual de eficaces en diversos resultados en salud<sup>29</sup>. Además, están publicadas revisiones sistemáticas de eficacia de genéricos como la de Dentali *et al.* que compara la warfarina y sus genéricos e incluye 11 estudios (más de 40.000 pacientes). Los 5 estudios randomizados muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la marca y sus genéricos en cuanto a eficacia, mientras que los 6 observacionales son algo más heterogéneos en sus resultados. La conclusión final es que ambas especialidades, marca y genérico, parecen ser igual de eficaces y seguras, pero los investigadores creen prudente recomendar la monitorización de los cambios entre marca y genérico<sup>30</sup>.

También existen estudios más amplios como el de Kesselheim *et al.*, que logran hacer un metanálisis con 47 estudios (38 de ellos ensayos clínicos randomizados) y comparan la eficacia de diversos principios activos con sus respectivos genéricos para tratar la enfermedad cardiovascular. Conclu-

yen que marcas y genéricos son igual de eficaces<sup>31</sup>. Una revisión similar ha sido recientemente publicada y apunta en la misma dirección<sup>32</sup>. Sin embargo, en contraposición a estos datos obtenidos con estudios de eficacia, encontramos una revisión de 43 editoriales en la que los autores destacan que un 53% de éstas mostraban una opinión negativa ante la intercambiabilidad de marcas por genéricos para estos fármacos<sup>32</sup>.

Un punto y aparte merecen las revisiones sistemáticas con antiepilepticos, un grupo terapéutico polémico debido al estrecho margen terapéutico de muchos de los fármacos que lo componen. La más importante de ellas concluye que existe una enorme heterogeneidad en los estudios publicados, pero es cierto que, de forma individual, algunos apuntan hacia peores resultados de eficacia para los genéricos<sup>33</sup>. No obstante, y revisando los estudios incluidos (los 14 eran retrospectivos), la calidad de la evidencia científica fue clasificada por el sistema GRADE como muy baja (el más bajo de los niveles según esta clasificación). Desglosando la revisión por fármacos, y con la lamotrigina en particular que es la molécula que cuenta con mayor número de estudios, resultó llamativo que no se incluyeran dos estudios doble ciego randomizados que *a priori* cumplían criterios de inclusión<sup>34,35</sup>. En ambos estudios la conclusión fue que los datos farmacocinéticos de marcas y genéricos o de genéricos entre sí eran superponibles y que además esto se traducía en resultados en salud de eficacia y seguridad similares. Estos datos contrastan con los proporcionados en la citada revisión sistemática<sup>33</sup>, en la que destaca un estudio en el que los investigadores hallaron que los pacientes que hicieron un cambio de lamotrigina comercial a la genérica tuvieron una tasa más alta de visitas al médico, así como de hospitalizaciones. El estudio posee numerosas limitaciones y sesgos, y además fue patrocinado por GlaxoSmithKline (GSK), laboratorio de la marca original Lamictal®<sup>36</sup>. En la misma dirección apunta otro trabajo, que concluye que el uso de antiepilepticos genéricos puede llevar asociado un incremento en el número de crisis epilépticas, y por tanto disminución de eficacia. Un vez más, el mismo laboratorio estaba involucrado en el patrocinio del estudio<sup>37</sup>. Estos dos estudios se vieron apoyados por otro que señalaba que un elevado número de pacientes volvían a tener crisis epilépticas al hacer el cambio a genéricos, y éstas revertían al volver a la marca titular de la lamotrigina<sup>38</sup>. Ante estos hechos la FDA puso en marcha un estudio randomizado, doble ciego, de dosis múltiple y cruzado, y demostró que marca y genérico eran superponibles en cuanto a parámetros farmacocinéticos, pero además manifestaba tener un potencial semejante en el control de las crisis epilépticas con una tolerabilidad parecida<sup>34</sup>. Así, en 2016 la FDA fue clara y puso punto y final a la polémica: los genéricos aprobados por la FDA de este grupo de medicamentos reducen costes sin comprometer la eficacia<sup>39</sup>.

## SEGURIDAD

Relacionado con la seguridad se ha publicado el caso de dos pacientes en los que sendos cambios a genéricos de diltiazem y benidipino resultaron ser los posibles causantes del aumento en la frecuencia de angina de pecho<sup>40</sup>, o el caso de un paciente al que le subió la tensión arterial al cambiar su ciclosporina de marca por un genérico<sup>41</sup>. También, existen estudios con cuestionarios a pacientes en los que éstos notifican más efectos adversos al cambiar su tamoxifeno de marca por el genérico<sup>42</sup>. Además, se han publicados estudios de cohortes

retrospectivos que muestran un aumento de efectos adversos tras el cambio al genérico del alendronato<sup>43</sup>, e incluso revisiones como la que hicieron Brown *et al.* con este mismo medicamento que ponen en entredicho la seguridad del bifosfonato genérico<sup>44</sup>. A este respecto, se realizó un estudio randomizado y ciego para el investigador, en el que evaluó este medicamento en concreto. Sus resultados a un año muestran que ambos son igual de bien tolerados y además producen aumentos semejantes en la densidad mineral ósea<sup>45</sup>. Por su parte van den Bergh *et al.* demuestran en un estudio de alta calidad que a largo plazo la tolerabilidad y seguridad del genérico del alendronato es igual a su marca original Fosamax®<sup>46</sup>.

Por tanto, es importante medir la seguridad de una manera adecuada de forma que los resultados y conclusiones obtenidos no estén sesgados. Son numerosos los estudios doble ciego, randomizados, postcomercialización que muestran bioequivalencias a nivel farmacocinético de moléculas como eplerenona<sup>47</sup>, donepezilo<sup>48</sup>, pioglitazona<sup>49</sup>, valsartán<sup>50</sup>, claritromicina<sup>51</sup>, etc. No obstante, la mayoría de los clínicos consideran este tipo de estudios insuficientes y demandan que se midan los efectos adversos en pacientes de la práctica clínica habitual para conocer mejor su tolerabilidad. Algunos ejemplos son los estudios doble ciego, randomizados de acetato de glatirámero<sup>52</sup>, tacrolimus<sup>53</sup>, y warfarina<sup>54</sup>, en los que se demostró una eficacia y seguridad comparable al original. Además, existen otros estudios observacionales con dorzolamida/timolol<sup>55</sup>, sofosbuvir<sup>56</sup>, o tacrolimus<sup>57</sup>, cuyos resultados indican perfiles de seguridad y eficacia semejantes, así como un ahorro económico significativo.

Otro aspecto importante que concierne a la seguridad es el relacionado con los procesos de fabricación de los laboratorios de genéricos. A este respecto existen publicaciones que documentan la retirada de genéricos por no demostrar bioequivalencia una vez comercializados<sup>58</sup>. También son frecuentes las noticias de sanciones a países como la India por no seguir las guías de buena práctica de fabricación (GMP, del inglés Good Manufacturing Practices) de la FDA. O las noticias provenientes de China referidas al escándalo a nivel mundial por la retirada de más de un centenar de medicamentos con valsartán por contener una impureza probablemente carcinogénica, o de varios lotes de gentamicina de B. Braun Medical al contener niveles elevados de histamina. Por ello, la FDA ha ido incrementando año a año el número de inspectores en estos países. No en vano, es importante recordar que estos países no fabrican solamente genéricos, sino numerosas marcas comerciales. Se calcula que un 40% de los medicamentos que se venden en EE.UU. se han fabricado en otro país y hasta un 80% de los principios activos se producen fuera, principalmente en países asiáticos. Además, se estima que el 50% de los genéricos son fabricados por los laboratorios de las propias marcas originales. En Europa, se exige que todos los fabricantes de medicamentos (genéricos y no genéricos) se aseguren de que los principios activos y otros materiales utilizados en la producción cumplan con las normas de calidad exigidas por la Unión Europea mediante el certificado de GMP. El laboratorio debe demostrar que dispone de las instalaciones y equipos apropiados, y que cumple los procedimientos aprobados para todas sus operaciones, que van desde hacer los pedidos para recibir las materias primas hasta la producción, el envasado, el almacenamiento, el transporte y la entrega a los mayoristas o farmacias.

## EXCEPCIONES

En España la Orden SCO/2874/2007 indica aquellos medicamentos que, por razón de sus características, constituyen una excepción a los criterios generales de sustitución por el farmacéutico. Los medicamentos se distribuyen en cuatro listas (medicamentos biológicos, principios activos con estrecho margen terapéutico, medicamentos de especial control médico y medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria)<sup>59</sup>. El listado es exhaustivo y está en permanente actualización pero en él figuran principios activos como warfarina o tacrolimus, de los que hay estudios más que suficientes para demostrar su eficacia y seguridad en el proceso de intercambiabilidad<sup>30,53,57</sup>. Otros países han optado por estrechar los márgenes de bioequivalencia en estos medicamentos o añadir otros tests para poder declararlos intercambiables.

Los excipientes siempre han sido otro punto controvertido en los genéricos. Hoy en día existen alrededor de 1.200 excipientes diferentes utilizados en los medicamentos. En Europa, la calidad de los excipientes es evaluada por las autoridades reguladoras nacionales o europeas dentro del marco de solicitud y autorización de medicamentos, sean o no genéricos. En el caso de formulaciones orales hay publicaciones que señalan a los excipientes como causantes de reacciones adversas. Un ejemplo de ello es el caso de un rash cutáneo tras el cambio de itraconazol de marca a genérico aunque finalmente no se descubrió el excipiente causante del mismo<sup>60</sup>, o el caso de dos individuos que presentaron reacciones alérgicas cuando se les cambió su lansoprazol de marca y su levofloxacino de marca por sus respectivos genéricos de un mismo laboratorio<sup>61</sup>. Ambos pacientes tenían en común antecedentes de alergia al polen. Se trata de casos aislados y seguramente catalizados por características inherentes al propio paciente y no tanto por defectos en la calidad o seguridad del medicamento. En estos casos, parece estar totalmente justificado volver a la marca original o a alguna otra en la que el perfil de excipientes sea igual al original.

Mención aparte merecen excipientes concretos como la lactosa. La lactosa se emplea en las formas orales para compactar los diferentes componentes de los comprimidos y cápsulas y como diluyente en polvos para la inhalación. Teniendo en cuenta que se estima una proporción de españoles intolerantes a la lactosa que ronda el 30%<sup>62</sup> parecería razonable eliminarla como excipiente tal y como están haciendo algunos laboratorios. Sin embargo, se ha constatado que la población con intolerancia a la lactosa puede tomar hasta 12 gramos de lactosa en una dosis única (el equivalente a una taza de leche) sin apenas síntomas o con síntomas menores<sup>63</sup>, y la dosis de lactosa en un paciente polimedicado apenas llega a los 2 gramos diarios en lactosa contenida en los medicamentos. De tal forma se sugiere que los pacientes con deficiencia de lactasa, a no ser que ésta sea muy severa, no deberían tener contraindicados medicamentos con lactosa<sup>64,65</sup>.

En pacientes celiacos, con alergia a los frutos secos o a otros excipientes, las medidas de precaución en la prescripción son variables. En cuanto a los celiacos, en España es obligatorio desde 2008 que los medicamentos declaren si llevan en su composición almidón, su procedencia y la cantidad de gluten que contienen, en caso de que lo contengan. De forma general está contraindicado cualquier fármaco que contenga más de 20 ppm de gluten para un celiaco. Hay numerosas iniciativas para fabricar los medicamentos sin almi-

dón con gluten, aunque ya la mayoría de medicamentos no lo contienen<sup>66</sup>. Por otra parte, la alergia al cacahuete es frecuente en niños. Son pocos los medicamentos que contienen este excipiente que se emplea para vehiculizar principios activos liposolubles, pero hay casos descritos en la bibliografía de reacciones cruzadas en alérgicos al cacahuete con medicamentos que contienen lecitina de soja como el propofol<sup>67</sup>. De todas formas, los estudios más recientes no apuntan a problemas con este medicamento en alérgicos al cacahuete, soja o huevo<sup>68</sup>. Además, debemos considerar que los colorantes azoicos pueden causar reacciones cruzadas con alérgicos a la aspirina. Con respecto al alcohol habrá que tener especial atención con personas que padecen alcoholismo, embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo como como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La fenilalanina hay que evitarla en personas con fenilcetonuria. Todos estos casos son excepcionales, pero sí que justificarían evitar medicamentos que los contengan, ya sean de marca o genéricos<sup>69</sup>.

Asimismo, hay que destacar el problema en algunos ámbitos, como el de la pediatría, en el que cambiar un excipiente puede suponer el rechazo por parte del paciente a la toma del medicamento<sup>70,71</sup>. En este sentido, la FDA ha añadido estudios de palatabilidad a la hora de aprobar genéricos de este tipo de formulaciones. Por tanto, en estos casos sí que podría justificarse la prescripción de unas especialidades frente a otras para asegurar el cumplimiento terapéutico del paciente.

## CONCLUSIONES

El medicamento genérico es una especialidad que resulta eficaz y segura en la gran mayoría de los pacientes. A pesar de que los estudios para su aprobación y comercialización no contemplan estos dos aspectos, la mayor parte de la evidencia científica más rigurosa sustenta que la eficacia y seguridad de los genéricos es superponible a sus respectivas marcas. En numerosas ocasiones se ha comprobado que la reticencia al uso de estos medicamentos por parte de prescriptores y pacientes conlleva peores resultados en salud debido al conocido efecto placebo. Es aquí donde la labor educativa por parte de los farmacéuticos a los prescriptores y pacientes resulta fundamental para asegurar el buen uso del medicamento y el cumplimiento terapéutico. Son excepcionales los casos en los que un genérico ha resultado ineficaz o tóxico con respecto a su marca original. En tales casos habrá que investigar cuidadosamente las causas y el origen, valorar el posible efecto placebo subyacente, y si es preciso, sustituir la especialidad por la de otro laboratorio fabricante. En el caso de medicamentos de estrecho margen terapéutico como antiepilepticos o inmunosupresores, la legislación española permite al médico proteger una especialidad en concreto, y aunque la evidencia científica parece indicar que el cambio es seguro, sería recomendable hacer una monitorización más estrecha del paciente en los primeros días si es que dicho cambio se realiza.

*Conflictos de intereses:* El autor declara no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1583-97.
- Reimers A, Olsson P, Nilsson J, Hoff E, Reis M, Strandberg M, et al. Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration-A prospective study in an outpatient setting. *Epilepsy Res*. 2017;134:54-61.
- Contin M, Alberghini L, Candela C, Benini G, Riva R. Intrapatient variation in antiepileptic drug plasma concentration after generic substitution vs stable brand-name drug regimens. *Epilepsy Res*. mayo de 2016;122:79-83.
- Carrera M, Skipper N. Physicians are more likely than non-physicians to use brand-name drugs to treat their chronic conditions. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(9):874-81.
- Shrank WH, Liberman JN, Fischer MA, Girdish C, Brennan TA, Choudry NK. Physician perceptions about generic drugs. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):31-8.
- Desai RJ, Sarpatwari A, Dejene S, Khan NF, Lii J, Rogers JR, et al. Differences in rates of switchbacks after switching from branded to authorized generic and branded to generic drug products: cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1180.
- Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915.
- Waber RL, Shiv B, Carmon Z, Ariely D. Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. *JAMA*. 2008;299(9):1016-7.
- Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, Dwivedi A, Smith MS, Banks C, et al. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology*. 2015;84(8):794-802.
- Gracey RH, Dubner R, Deeter WR, Wolskee PJ. Clinicians' expectations influence placebo analgesia. *Lancet Lond Engl*. 1985;1(8419):43.
- Bartels DJP, van Laarhoven AIM, Stroo M, Hijne K, Peerdeman KJ, Donders ART, et al. Minimizing placebo effects by conditioning with verbal suggestion: A randomized clinical trial in healthy humans. *PloS One*. 2017;12(9):e0182959.
- Shafiq F, Mitsikostas D-D, Zis P. Nocebo in motor neuron disease: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. 2017;18(7-8):576-82.
- Mitsikostas DD, Chalarakis NG, Mantonakis LI, Delicha E-M, Sfikakis PP. Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):672-80.
- Silva MA, Duarte GS, Camara R, Rodrigues FB, Fernandes RM, Abreu D, et al. Placebo and nocebo responses in restless legs syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(23):2216-24.
- Faasse K, Cundy T, Gamble G, Petrie KJ. The effect of an apparent change to a branded or generic medication on drug effectiveness and side effects. *Psychosom Med*. 2013;75(1):90-6.
- Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):952-9.
- Weissenfeld J, Stock S, Lüngen M, Gerber A. The nocebo effect: a reason for patients' non-adherence to generic substitution? *Pharm*. 2010;65(7):451-6.
- Rathe J, Andersen M, Jarbøl DE, dePont Christensen R, Hallas J, Søndergaard J. Generic switching and non-persistence among medicine users: a combined population-based questionnaire and register study. *PloS One*. 2015;10(3):e0119688.
- [No authors listed]. Generic bashing: effective but illegal. *Prescrire Int*. diciembre de 2013;22(144):307.
- Chen L, Chen Y, Li B. The efficacy and safety of proton-pump inhibitors in treating patients with non-erosive reflux disease: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:32126.
- Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (27 de julio de 2006).
- AlAmeri M, Epstein M, Johnston A. Generic and therapeutic substitutions: are they always ethical in their own terms? *Pharm World Sci PWS*. 2010;32(6):691-5.
- De Vuono A, Scicchitano F, Palleria C, Russo E, De Sarro G, Gallelli L. Lack of efficacy during the switch from brand to generic allopurinol. *J Forensic Leg Med*. 2013;20(5):540-2.
- Samuel R, Attard A, Kyriakopoulos M. Mental state deterioration after switching from brand-name to generic olanzapine in an adolescent with bipolar affective disorder, autism and intellectual disability: a case study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:244.
- Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B, Bennett M. Symptom relapse following switch from Celexa to generic citalopram: an anxiety disorders case series. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2007;21(5):472-6.
- Mikati M, Bassett N, Schachter S. Double-blind randomized study comparing brand-name and generic phenytoin monotherapy. *Epilepsia*. 1992;33(2):359-65.
- Ko DT, Krumholz HM, Tu JV, Austin PC, Stukel TA, Koh M, et al. Clinical Outcomes of Plavix and Generic Clopidogrel for Patients Hospitalized With an Acute Coronary Syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(3):e004194.

29. Jackevicius C, Tu J, Krumholz H, Austin P, Ross J, Stukel T, et al. Comparative effectiveness of generic atorvastatin and Lipitor® in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(4):e003350.
30. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, et al. Brand Name versus Generic Warfarin: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2011;31(4):386-93.
31. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(21):2514-26.
32. Manzoli L, Flacco ME, Boccia S, D'Andrea E, Panic N, Marzuillo C, et al. Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:351-68.
33. Kwan P, Palmini A. Association between switching antiepileptic drug products and healthcare utilization: A systematic review. *Epilepsy Behav EB.* 2017;73:166-72.
34. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, Wong J, Jones JW, Kane MA, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: A field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia.* 2015;56(9):1415-24.
35. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, Diaz FJ, Krebill R, Szaflarski JP, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):365-72.
36. Lelorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology.* 2008;70(22 Pt 2):2179-86.
37. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology.* 2008;71(7):525-30.
38. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther.* 2007;29(2):334-41.
39. Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr.* 2016;16(3):209-11.
40. Goto-Semba R, Fujii Y, Ueda T, Oshita C, Teragawa H. Increased frequency of angina attacks caused by switching a brand-name vasodilator to a generic vasodilator in patients with vasospastic angina: Two case reports. *World J Cardiol.* 2018;10(3):15-20.
41. Al Dhaybi O, Bakris G. New Onset Hypertension Linked to Generic Cyclosporine Substitution in Post-Renal Transplant Patient. *Am J Nephrol.* 2016;44(3):219-23.
42. Zeidan B, Anderson K, Peiris L, Rainsbury D, Laws S. The impact of tamoxifen brand switch on side effects and patient compliance in hormone receptor positive breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl.* 2016;29:62-7.
43. Grima DT, Papaioannou A, Airia P, Ioannidis G, Adachi JD. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:68.
44. Brown JP, Davison KS, Olszynski WP, Beattie KA, Adachi JD. A critical review of brand and generic alendronate for the treatment of osteoporosis. Springerplus. 2013;2:550.
45. Unnanuntana A, Jarusriwanna A, Songcharoen P. Randomized clinical trial comparing efficacy and safety of brand versus generic alendronate (Bonmax®) for osteoporosis treatment. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180325.
46. van den Bergh JPW, Bouts ME, van der Veer E, van der Velde RY, Janssen MJW, Geusens PP, et al. Comparing Tolerability and Efficacy of Generic versus Brand Alendronate: A Randomized Clinical Study in Postmenopausal Women with a Recent Fracture. *PLoS One.* 2013;8(10):e78153.
47. Almeida S, Pedroso P, Filipe A, Pinho C, Neves R, Jiménez C, et al. Study on the bioequivalence of two formulations of eplerenone in healthy volunteers under fasting conditions: data from a single-center, randomized, single-dose, open-label, 2-way crossover bioequivalence study. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(3):153-9.
48. Almeida S, Filipe A, Neves R, Desjardins I, Shink E, Castillo A. Bioequivalence study of two different tablet formulations of donepezil using truncated areas under the curve. A single-center, single-dose, randomized, open-label, 2-way crossover study under fasting conditions. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(3):116-23.
49. Almeida S, Filipe A, Neves R, Pinho C, Pedroso P, Castillo A, et al. Truncated areas under the curve in the assessment of pioglitazone bioequivalence. Data from a single-center, single-dose, randomized, open-label, 2-way cross-over bioequivalence study of two formulations of pioglitazone 45 mg tablets under fasting conditions. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(1):32-9.
50. Spinola ACF, Almeida S, Filipe A, Neves R, Trabelsi F, Farré A. Results of a single-center, single-dose, randomized-sequence, open-label, two-way crossover bioequivalence study of two formulations of valsartan 160-mg tablets in healthy volunteers under fasting conditions. *Clin Ther.* septiembre de 2009;31(9):1992-2001.
51. Alkhalidi BA, Tamimi JJ, Salem II, Ibrahim H, Sallam AAI. Assessment of the bioequivalence of two formulations of clarithromycin extended-release 500-mg tablets under fasting and fed conditions: a single-dose, randomized, open-label, two-period, two-way crossover study in healthy Jordanian male volunteers. *Clin Ther.* 2008;30(10):1831-43.
52. Selmaj K, Barkhof F, Belova AN, Wolf C, van den Tweel ER, Oberý JJJ, et al. Switching from branded to generic glatiramer acetate: 15-month GATE trial extension results. *Mult Scler Hounds Mills Basingstoke Engl.* 2017;23(14):1909-17.
53. Alloway RR, Vinks AA, Fukuda T, Mizuno T, King EC, Zou Y, et al. Bioequivalence between innovator and generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients: A randomized, crossover clinical trial. *PLoS Med.* 2017;14(11):e1002428.
54. Pereira JA, Holbrook AM, Dolovich L, Goldsmith C, Thabane L, Douketis JD, et al. Are brand-name and generic warfarin interchangeable? Multiple n-of-1 randomized, crossover trials. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1188-93.
55. Kim YI, Kim JH, Lee TY, Lee KW. Efficacy and Safety of Glaucoma Patients' Switch from a 2% Dorzolamide/0.5% Timolol Fixed-Combination Brand-Name Drug to Its Generic Counterpart. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(6):335-9.
56. Abozeid M, Alsebaey A, Abdelsamea E, Othman W, Elhelbawy M, Rgab A, et al. High efficacy of generic and brand direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis.* 2018;75:109-114.
57. Spence MM, Nguyen LM, Hui RL, Chan J. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. *Pharmacotherapy.* 2012;32(11):981-7.
58. Alsultan AS, Hakeem HA. Withdrawal of two generic clopidogrel products in Saudi Arabia for non-bio-equivalence. *Ann Saudi Med.* 2018;38(3):233-4.
59. 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, garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 239, (5 de octubre de 2007).
60. De Vuono A, Palleria C, Scicchitano F, Squillace A, De Sarro G, Gallelli L. Skin rash during treatment with generic itraconazole. *J Pharmacol Pharmacother.* abril de 2014;5(2):158-60.
61. Gallelli L, Gallelli G, Codamo G, Argentieri A, Michniewicz A, Siniscalchi A, et al. Recognizing Severe Adverse Drug Reactions: Two Case Reports After Switching Therapies to the Same Generic Company. *Curr Drug Saf.* 2016;11(1):104-8.
62. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):738-46.
63. Di Renzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 2:18-25.
64. Vinther S, Rumessen JJ, Christensen M. [Pharmaceutical drugs containing lactose can as a rule be used by persons with lactose intolerance]. *Ugeskr Laeger.* 2015;177(11).
65. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Curgliano V, Covino M, et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(8):1003-12.
66. Shah AV, Serajuddin ATM, Mangione RA. Making All Medications Gluten Free. *J Pharm Sci.* 2018;107(5):1263-8.
67. Gangineni K, Scase AE, Fearn J. Propofol and peanut allergy. *Anesthesia.* 2007;62(11):1191.
68. Aserhøj LL, Mosbæk H, Krøigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth.* 2016;116(1):77-82.
69. Drug and Therapeutics Bulletin. Medicines, excipients, and dietary intolerances. *BMJ.* 2017;358:j3468.
70. Cohen R, de La Rocque F, Lécuyer A, Wollner C, Bodin MJ, Wollner A. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr.* 2009;168(7):851-7.
71. Wollner A, Lécuyer A, De La Rocque F, Sedletzki G, Derkx V, Boucherat M, et al. [Acceptability, compliance and schedule of administration of oral antibiotics in outpatient children]. *Arch Pediatr.* 2011 May;18(5):611-6.