

Butlletí de Prevenió d'Errors de Medicació

de Catalunya

Vol. 12, núm. 2 · abril – juny 2014



Butlletí de
**Prevenió d'Errors
de Medicació**
de Catalunya

- Bioequivalència de medicaments genèrics parenterals de 5-Fluorouracil.
- Risc d'exposició accidental en persones no usuàries dels pegats de fentanil.

Bioequivalència de medicaments genèrics parenterals de 5- Fluorouracil ■

Azucena Aldaz, Amaia Egües y Laura Zufía.
Clínica Universidad de Navarra

■ Introducció

Fins avui, la percepció general entre els professionals sanitaris és que els medicaments genèrics registrats poden ser intercanviables entre si i al seu torn amb el fàrmac de referència. Així mateix, la legislació actual permet que es puguin registrar fàrmacs amb diferent perfil de concentració plasmàtica en funció del temps a igualtat de dosi i de forma farmacèutica. Un problema afegit és que de vegades els equivalents farmacèutics i els equivalents terapèutics s'utilitzen erròniament com a termes sinònims.

Els equivalents farmacèutics no són necessàriament equivalents terapèutics. Es consideren *equivalents farmacèutics* aquells medicaments que contenen la mateixa quantitat de principi actiu en la mateixa

forma farmacèutica, que estan destinats a administrar-se per la mateixa via i que compleixen amb estàndards de qualitat idèntics o comparables.

Malgrat això, tal com adverteix l'Organització Mundial de la Salut,¹ les diferències en els excipients, en el procés d'elaboració, canvis d'envàs o d'altres poden determinar disparitats en el comportament dels productes.

Un medicament genèric conté el mateix principi actiu, amb la mateixa dosi, la mateixa forma farmacèutica i les mateixes característiques de farmacotècnia i farmacodinàmia que el medicament original. A l'hora de registrar els medicaments genèrics les autoritats sanitàries exigeixen que aquests n'hagin demostrat la bioequivalència mitjançant estudis apropiats que se centren fonamentalment en la comparació entre la biodisponibilitat del nou producte i la del de referència, a més de mostrar que conté la mateixa quantitat del mateix principi actiu i en la mateixa forma de dosificació.

Tanmateix, les guies oficials que reglamenten els estudis de bioequivalència com la de l'Agència Europea del Medicament (EMA)² se centren gairebé exclusivament en les formes orals. A la guia de l'EMA

en concret, s'inclou únicament un paràgraf de sis línies que fa referència a la bioequivalència de les solucions intravenoses aquoses. En el paràgraf esmentat s'indica que, si la solució aquosa *test* per a administració intravenosa conté la mateixa quantitat de principi actiu que la del medicament de referència, no es requereix fer estudis de bioequivalència i que els estudis esmentats només serien necessaris si els excipients poguessin interaccionar amb el principi actiu.

■ El cas del 5-Fluorouracil

El 5-fluorouracil (5-FU) és un citostàtic clàssic que és la pedra angular de diferents esquemes terapèutics en el tractament dels tumors gastrointestinals així com en els de cap i coll. És un fàrmac que es va introduir en la terapèutica a finals dels anys cinquanta i que s'ha utilitzat en diferents esquemes antineoplàstics, amb una gran experiència que n'avalua la utilització, i de baix cost.

Hi ha diferents medicaments genèrics que contenen 5-FU que s'empra de forma indistinta i que es poden intercanviar entre si.

A la Clínica Universidad de Navarra es va iniciar el monitoratge terapèutic de 5-FU l'any 2000, sempre amb el *medicament A*. Per això, se'n tenia ben tipificat el comportament farmacocinètic. L'any 2011 es va deixar de fabricar el *medicament A* i l'octubre de 2011 es va iniciar el consum del *medicament B*. Per a ambdues formes farmacèutiques s'indicava igualtat de contingut de principi actiu, en solució aquosa i, en principi, sense excipients que poguessin interaccionar amb el principi actiu.

Transcorregut un any de consum del *medicament B*, es va observar un canvi en el comportament farmacocinètic del 5-FU. Es van realitzar els càlculs pertinents per comprovar la percepció inicial i es van objectivar diferències significatives en els paràmetres farmacocinètics del producte emprat en aquell moment que, aparentment, continuava sent el *medicament B*. Es va contactar amb el proveïdor i aquest va confirmar que en la mateixa data en què es van iniciar els canvis farmacocinètics s'havien realitzat canvis en la fabricació del medicament que

van afectar el proveïdor del principi actiu, el pH i l'envàs.

Aquests canvis, que segons la legislació vigent europea no requerien ni notificació ni verificació del comportament de la solució, van produir per contra un canvi profund en el comportament farmacodinàmic del preparat per la qual cosa, després de les modificacions esmentades, el *medicament B* va passar a comportar-se d'una manera diferent, com un medicament nou que caldria denominar *medicament C*.

■ Resultats i discussió

A la taula 1, que es mostra a continuació, s'observen els aclariments dels tres medicaments esmentats, així com la seva repercussió en termes d'exposició (àrea sota la corba de concentració plasmàtica en funció del temps). Les diferències són altament significatives³ (ABC^*_A vs. ABC^*_C $p=0,000016$ i ABC^*_B vs. ABC^*_C $p=0,00023$).

Genèric	Cl (L/h/m ²)	ABC (mcg*h/mL)
A	113,6 ± 36,4	24,1 ± 7,5
B	126 ± 37	23,9 ± 9,3
C	96,9 ± 31,27	31,1 ± 9,6

*ABC: àrea sota la corba de concentració plasmàtica en funció del temps.

Taula 1. Diferències farmacocinètiques entre medicaments genèrics de 5-FU.

Aquests resultats van arribar a afectar el pacient i es va observar que en el 57,1% dels cicles amb el *medicament C* es va recomanar reducció de dosi, mentre que en els altres medicaments aquesta recomanació no va arribar al 30%. A més, amb els *medicaments A* i *B* es va recomanar un augment en la dosi de 5-FU de més del 20% en el 42,4% dels cicles, a diferència de l'ocorregut amb el *medicament C*, en relació amb el qual només se'n va recomanar augment en un 22% dels cicles i aquest va ser del 12% únicament.

Cal considerar que el 5-FU és particularment sensible a canvis en la seva farmacocinètica ja que aquesta és no lineal i el canvi probablement de pH pot alterar la disposició del fàrmac. Tanmateix, no s'ha de descartar que canvis en el pH o en el patró d'impureses puguin ocasionar alteracions en la farmacodinàmia de les especialitats farmacèutiques per la qual cosa la intercanviabilitat hauria d'estar condicionada a estudis de comportament in vivo, que la garanteixin.

■ Conclusions

1. S'han registrat medicaments genèrics en formulacions de solucions aquoses per a administració intravenosa sense demostrar que veritablement posseeixen la mateixa farmacocinètica i, per tant, que no presenten equivalència en termes d'eficàcia i seguretat.
2. Es va analitzar el comportament farmacocinètic en dos medicaments genèrics parenterals de l'antineoplàstic 5-FU que han mostrat diferències d'activitat en els pacients, quan es van canviar les característiques galèniques del segon dels medicaments, que ha requerit canvis en la dosificació.
3. Aquestes conclusions no s'han d'extrapolar a altres medicaments genèrics en solució per a via intravenosa, atès que cal tenir en compte les característiques de no-linealitat farmacocinètica del 5-FU.

Conflicte d'interès

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Referències bibliogràfiques

1. When are generic drugs interchangeable? WHO drug information 1987; 1(3): 115-6.
2. Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1.

3. Aldaz A, Zufía L, Idoate A. Variabilidad farmacocinética entre genéricos de 5-fluorouracilo. Comunicación oral. 58 Congreso Nacional de la SEFH. Málaga, 2013.

Risc d'exposició accidental en persones no usuàries dels pegats de fentanil

El passat 16 de juny, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va emetre una nota informativa adreçada a ciutadans¹ i una altra dirigida a professionals sanitaris², en relació al risc d'exposició accidental als pegats de fentanil en persones no usuàries d'aquests.

El fentanil és un analgèsic de tipus opioide que s'utilitza en forma transdèrmica per tractar el dolor crònic intens que necessita ser controlat amb opioïdes. A Espanya es comercialitza com a Durogesic®, Fendivia®, Matrifen® i medicaments genèrics de diversos laboratoris. En les figures 1, 2 i 3 es mostren imatges d'alguns d'aquests productes.³



Figura 1. Durogesic® Matrix pegats transdèrmics.



Figura 2. Matrifen® pegats transdèrmics.



Figura 3. Fentanil pegats transdèrmics EFG.

Tot i que les fitxes tècniques i els prospectes inclouen recomanacions concretes i precaucions a prendre en relació a la seva administració, emmagatzematge i eliminació, segueixen representant un problema de seguretat, ja que es continuen notificant casos d'exposició accidental a fentanil en persones que no estan en tractament amb aquests pegats, sobretot en nens. Alguns dels casos registrats han tingut conseqüències greus, incloent algun amb desenllaç mortal a nens⁴⁻⁶.

Per tot això, el Comitè Europeu per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC) ha realitzat una revisió de la situació, conclouent que cal reforçar la informació a la fitxa tècnica i el prospecte sobre la correcta col·locació, manipulació i eliminació dels pegats, i recorda als professionals sanitaris la importància d'informar degudament els pacients, familiars i cuidadors sobre aquests aspectes. A més, s'ha requerit als laboratoris que comercialitzen aquests medicaments, modificacions en l'aspecte del pegat per millorar la seva visibilitat.

En la nota es recomana a pacients i cuidadors:

- Extremer las precauciones per tal d'evitar transferir el pegat a l'estar en contacte proper amb una altra persona.
- Si accidentalment s'enganxa un pegat a la pell a una altra persona, aquest pegat haurà de ser retirat immediatament.
- Extremer les precaucions per evitar la ingestió accidental per nens. En tot moment els pegats s'han de mantenir fora de l'abast dels nens.
- El pegat, un cop usat, ha de ser doblat de manera que el costat adhesiu s'enganxi sobre si mateix i ha de ser emmagatzemat i rebutjat de manera segura.

Als professionals sanitaris se'ls donen les següents recomanacions:

- Insistir als pacients i cuidadors en la lectura detinguda de les instruccions del prospecte respecte a l'aplicació, emmagatzematge i eliminació dels pegats.
- Advertir que si es transfereix accidentalment un pegat a una altra persona, aquest pegat haurà de ser retirat immediatament.
- Per evitar la ingestió accidental, particularment pels nens, instar els pacients a escollir amb cura el lloc d'aplicació del pegat i a comprovar la correcta adhesió d'aquest, així com el lloc d'emmagatzematge dels pegats (tant dels ja utilitzats fins a la seva correcta eliminació com dels encara no utilitzats).
- Advertir que els pegats, un cop usats, han de ser doblats de manera que el costat adhesiu s'adhereixi sobre si mateix i que, posteriorment, han de ser rebutjats de manera segura.

Referències bibliogràfiques

1. Nota informativa de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Pegats de Fentanil: Risc d'exposició accidental en persones no usuàries dels pegats. Nota informativa 8/2014, de 16 de juny de 2014. Disponible a:

- http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2014/docs/NI-MUH_FV_08-2014-fentanilo.pdf
2. Nota informativa de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Pegats transdèrmics de Fentanil: Risc d'exposició accidental en persones no usuàries dels pegats. Nota informativa 7/2014, de 16 de juny de 2014. Disponible a:
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.pdf
 3. Base de dades BOT Plus 2.0. Disponible a:
<https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
 4. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) "Fentanyl patch fatalities linked to "bystander apathy". *We all have a role in prevention*" ISMP Medication Safety Alert 2013; 18 (16): 1-4.
 5. FDA "Fentanyl patch can be deadly to children" FDA Consumer Health Information, April 2013.
 6. Prescrire Editorial Staff "Fentanyl patches: preventable overdose" *Prescrire Int* 2010; 19 (105): 22-25.

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Roser Vallès

Comitè Editorial: Tomàs Casasín, Gloria Cereza, Laura Diego, Montserrat Garcia, Maria José Gaspar, Carmen Lacasa, Marta Massanés, Glòria Oliva, Manel Rabanal i Laia Robert.

Conflicte d'interès. Els membres del Comitè Editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions. Podeu formalitzar la vostra subscripció al butlletí a través de l'adreça de correu electrònic errorsmedicacio@gencat.cat indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre.

ISSN 2013-3065

www.errorsmedicacio.org <http://medicaments.gencat.cat>