

# Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña

Vol. 12, núm. 2 · abril – junio 2014



Boletín de  
Prevención de Errores  
de Medicación  
de Cataluña

- Bioequivalencia de medicamentos genéricos parenterales de 5-Fluorouracilo.
- Riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches de fentanilo.

## Bioequivalencia de medicamentos genéricos parenterales de 5-Fluorouracilo

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

### ■ Introducción

Hasta la fecha, la percepción general entre los profesionales sanitarios es que los medicamentos genéricos registrados pueden ser intercambiables entre sí y a su vez con el fármaco de referencia. Así mismo, la legislación actual permite que se puedan registrar fármacos con diferente perfil de concentración plasmática en función del tiempo a igualdad de dosis y de forma farmacéutica. Un problema añadido es que a veces los equivalentes farmacéuticos y los equivalentes terapéuticos se utilizan erróneamente como términos sinónimos.

Los equivalentes farmacéuticos no son necesariamente equivalentes terapéuticos. Se consideran *equivalentes farmacéuticos* aquellos

medicamentos que contienen la misma cantidad de principio activo en la misma forma farmacéutica, que están destinados a administrarse por la misma vía y que cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

A pesar de ello, tal y como advierte la Organización Mundial de la Salud,<sup>1</sup> las diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, cambios de envase u otras pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos.

Un medicamento genérico contiene el mismo principio activo, con la misma dosis, la misma forma farmacéutica y las mismas características farmacotécnicas y farmacodinámicas que el medicamento original. A la hora del registro de los medicamentos genéricos las autoridades sanitarias exigen que los mismos hayan demostrado su bioequivalencia mediante estudios apropiados que se centran fundamentalmente en la comparación entre la biodisponibilidad del nuevo producto y la del de referencia, además de mostrar que contiene la misma cantidad del mismo principio activo y en la misma forma de dosificación.

Sin embargo, las guías oficiales que reglamentan los estudios de bioequivalencia como la de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup> se centran casi exclusivamente en las formas orales. En la guía de la EMA en concreto, se incluye únicamente un párrafo de seis líneas que hace referencia a la bioequivalencia de las soluciones intravenosas acuosas. En dicho párrafo se indica que, si la solución acuosa *test* para administración intravenosa contiene la misma cantidad de principio activo que la del medicamento de referencia, no se requiere hacer estudios de bioequivalencia y que dichos estudios sólo serían necesarios si los excipientes pudieran interaccionar con el principio activo.

## ■ El caso del 5-Fluorouracilo

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un citostático clásico que es la piedra angular de distintos esquemas terapéuticos en el tratamiento de los tumores gastrointestinales así como en los de cabeza y cuello. Es un fármaco que se introdujo en la terapéutica a finales de los años cincuenta y que se ha utilizado en distintos esquemas antineoplásicos, con una gran experiencia que avala su utilización, y de bajo coste.

Existen distintos medicamentos genéricos que contienen 5-FU que se emplean de forma indistinta y se pueden intercambiar entre sí.

En la Clínica Universidad de Navarra se inició la monitorización terapéutica de 5-FU en el año 2000, empleando siempre el *medicamento A*. Por ello, se tenía bien tipificado su comportamiento farmacocinético. En el año 2011 se dejó de fabricar el *medicamento A* y en octubre de 2011 se inició el consumo del *medicamento B*. Para ambas formas farmacéuticas se indicaba igualdad de contenido de principio activo, en solución acuosa y, en principio, sin excipientes que pudieran interaccionar con el principio activo.

Transcurrido un año de consumo del *medicamento B*, se observó un cambio en el comportamiento farmacocinético del 5-FU. Se realizaron los cálculos pertinentes para comprobar la percepción inicial,

objetivándose diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del producto empleado en ese momento que, aparentemente, continuaba siendo el *medicamento B*. Se contactó con el proveedor y este confirmó que en la misma fecha en que se iniciaron los cambios farmacocinéticos se habían realizado cambios en la fabricación del medicamento que afectaron al proveedor del principio activo, al pH y al envase.

Estos cambios, que según la legislación vigente europea no requerían ni notificación ni verificación del comportamiento de la solución, produjeron por el contrario un profundo cambio en el comportamiento farmacodinámico del preparado por lo que, tras las modificaciones mencionadas, el *medicamento B* pasó a comportarse de una forma distinta, como un medicamento nuevo al que cabría denominar *medicamento C*.

## ■ Resultados y discusión

En la tabla 1, que se muestra a continuación, se observan los aclaramientos de los tres medicamentos mencionados, así como su repercusión en términos de exposición (área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo), siendo las diferencias en la misma altamente significativas<sup>3</sup> (ABC\*A vs. ABC\*C  $p=0,000016$  y ABC\*B vs. ABC\*C  $p=0,00023$ ).

Genérico	Cl (L/h/m <sup>2</sup> )	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: área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo.

**Tabla 1. Diferencias farmacocinéticas entre medicamentos genéricos de 5-FU.**

Estos resultados alcanzaron al paciente y se observó que en el 57,1% de los ciclos con el medicamento C se recomendó reducción de dosis, mientras que en

los otros medicamentos esta recomendación no alcanzó el 30%. Además, con los medicamentos A y B se recomendó un aumento en la dosis de 5-FU de más del 20% en el 42,4% de los ciclos, a diferencia de lo ocurrido con el medicamento C, respecto al cual sólo se recomendó aumento en un 22% de los ciclos y éste fue del 12% únicamente.

Hay que considerar que el 5-FU es particularmente sensible a cambios en su farmacocinética ya que ésta es no lineal y el cambio probablemente de pH puede alterar la disposición del fármaco. Sin embargo, no hay que descartar que cambios en el pH o en el patrón de impurezas puedan ocasionar alteraciones en la farmacodinamia de las especialidades farmacéuticas por lo que la intercambiabilidad debería estar condicionada a estudios de comportamiento in vivo, que garantizaran la misma.

## ■ Conclusiones

1. Se han registrado medicamentos genéricos en formulaciones de soluciones acuosas para administración intravenosa sin demostrar que verdaderamente poseen la misma farmacocinética y, por tanto, que no presentan equivalencia en términos de eficacia y seguridad.
2. Se analizó el comportamiento farmacocinético en dos medicamentos genéricos parenterales del antineoplásico 5-FU que han mostrado diferencias de actividad en los pacientes, cuando se cambiaron las características galénicas del segundo de los medicamentos, que ha requerido cambios en su dosificación.
3. Estas conclusiones no deben extrapolarse a otros medicamentos genéricos en solución para vía intravenosa, ya que hay que tener en cuenta las características de no linealidad farmacocinética del 5-FU.

## Conflicto de interés

*Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.*

## Referencias bibliográficas

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.

## Riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches de fentanilo■

El pasado 16 de junio, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una Nota Informativa dirigida a ciudadanos<sup>1</sup> y otra dirigida a profesionales sanitarios<sup>2</sup>, en relación al riesgo de exposición accidental a los parches de fentanilo en personas no usuarias de estos.

El fentanilo es un analgésico de tipo opioide que se utiliza en forma transdérmica para tratar el dolor crónico intenso que necesita ser controlado con opioides. En España se comercializa como Durogesic®, Fendivia®, Matrifen® y medicamentos genéricos de diversos laboratorios. En las figuras 1, 2 y 3 se muestran imágenes de algunos de estos productos.<sup>3</sup>



Figura 1. Durogesic® Matrix parches transdérmicos.



Figura 2. Matrifen® parches transdérmicos.



Figura 3. Fentanilo parches transdérmicos EFG.

A pesar de que las fichas técnicas y los prospectos incluyen recomendaciones concretas y precauciones a tomar en relación a su administración, almacenaje y eliminación, siguen representando un problema de seguridad, puesto que se continúan notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, sobretodo en niños. Algunos de los casos registrados han tenido consecuencias graves, incluyendo alguno con desenlace mortal en niños<sup>4-6</sup>.

Por todo ello, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha realizado una revisión de la situación, concluyendo que es necesario reforzar la información en la ficha técnica y prospecto sobre la correcta colocación, manipulación i eliminación de los parches, i recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de informar debidamente a los pacientes, familiares y cuidadores sobre estos aspectos. Además, se ha requerido a los laboratorios que comercializan estos medicamentos, modificaciones en el aspecto del parche para mejorar su visibilidad.

En la nota se recomienda a pacientes y cuidadores:

- Extremar las precauciones para evitar transferir el parche al estar en contacto cercano con otra persona.
- Si accidentalmente se pega un parche en la piel a otra persona, dicho parche deberá serle retirado inmediatamente.
- Extremar las precauciones para evitar la ingestión accidental por niños. En todo momento los parches deben mantenerse fuera del alcance de los niños.
- El parche, una vez usado, debe ser doblado de manera que el lado adhesivo se pegue sobre sí mismo y debiendo ser almacenado y desechado de manera segura.

A los profesionales sanitarios se da las siguientes recomendaciones:

- Insistir a los pacientes y cuidadores en la lectura detenida de las instrucciones del prospecto respecto a la aplicación, almacenamiento y eliminación de los parches.
- Advertir de que si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, dicho parche deberá serle retirado inmediatamente.
- Para evitar la ingestión accidental, particularmente por los niños, instar a los pacientes a elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y a comprobar la

correcta adhesión del mismo, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto de los ya utilizados hasta su correcta eliminación como de los aun no utilizados).

- Advertir de que los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera sobre sí mismo y que, posteriormente, deben ser desechados de manera segura.

## Referencias bibliográficas

1. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Parches de Fentanilo: Riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. Nota informativa 8/2014, de 16 de junio de 2014. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NIMUH\\_FV\\_08-2014-fentanilo.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NIMUH_FV_08-2014-fentanilo.pdf)
2. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Parches transdérmicos de Fentanilo: Riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. Nota informativa 7/2014, de 16 de junio de 2014. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NIMUH\\_FV\\_07-2014-fentanilo.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NIMUH_FV_07-2014-fentanilo.pdf)
3. Base de datos BOT Plus 2.0. Disponible en: <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. Departamento de Salud

**Director:** Roser Vallès

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

**Conflicto de interés.** Los miembros del Comité Editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Suscripciones.** Puede formalizar su suscripción al boletín a través de la dirección de correo electrónico [errorsmedicacio@gencat.cat](mailto:errorsmedicacio@gencat.cat) indicando su nombre y la dirección de correo electrónico donde quiere recibirlo.

ISSN 2013-3065

[www.errormedicacion.org](http://www.errormedicacion.org) <http://medicaments.gencat.cat>