

Efectos de la Intercambiabilidad de Fentanilo Transdérmico

Effects of the interchangeability of transdermal fentanyl products

Torres, L.M. (1); Collado, F. (1), Martínez-Vázquez de Castro, J. (1), Calderón, E. (2), Sánchez-Pardo, J. (2), Molano, J.L. (3) y del Álamo, C. (4)

Resumen

Introducción: el uso de medicamentos genéricos es una práctica cada vez más frecuente, encaminada fundamentalmente al control del gasto sanitario. Los genéricos, al ser bioequivalentes con la marca original, en general son intercambiables. No obstante, hay excepciones con los medicamentos de margen terapéutico estrecho. En el caso de los opiáceos potentes y, concretamente del fentanilo transdérmico, se cuestiona la intercambiabilidad de la prescripción inicial por parte de otros médicos o farmacéuticos, ya que podría incidir en un cambio en la analgesia o en la aparición de efectos secundarios y modificar la seguridad del fármaco para un determinado paciente.

Material y métodos: se han revisado las comunicaciones recibidas en nuestra unidad del dolor de pacientes previamente controlados con una marca específica de fentanilo (en todos los casos Durogesic®) que fueron cambiados a otra presentación de fentanilo transdérmico por un médico distinto al prescriptor inicial o en la propia oficina de farmacia.

Resultados: en un período de 2 meses se recibieron 20 comunicaciones de pérdida o disminución de la analgesia o de la presencia de efectos secundarios, previamente inexistentes bajo el tratamiento con Durogesic®, tras el cambio por una especialidad genérica de fentanilo transdérmico.

Conclusión: sin entrar a discutir la política del uso de genéricos, consideramos que dada la potencia de fentanilo y los posibles cambios en la concentración plasmática al intercambiar una presentación por otra, la intercambiabilidad sólo debería realizarse bajo el control del médico que inició el tratamiento o por el médico responsable del paciente, al objeto de mantener la analgesia conseguida y evitar la aparición de efectos adversos.

Palabras clave: Opiáceos; Fentanilo; Intercambiabilidad; Efectos secundarios.

Abstract

Introduction: the use of generic drugs is becoming increasingly widespread, a practice mainly aimed at controlling health expenditure. Because generic drugs are bioequivalent with the original make, these products are generally interchangeable. Nevertheless, drugs with a narrow therapeutic margin are exceptions to this rule. In the case of potent opioids, and specifically, of transdermal fentanyl, the interchangeability of the initial prescription by other physicians or by pharmacists is questionable, since substitution could result in a change in analgesia or in the development of adverse effects, compromising the safety of the drug in individual patients.

Material and methods: we reviewed the reports received in our pain unit of patients previously controlled with a specific brand of fentanyl (Durogesic® in all patients) who were switched to another brand of transdermal fentanyl by a physician other than the physician initially prescribing the drug or in the pharmacy.

Results: in a 2-month period, we received 20 reports of loss of analgesic effect or of the presence of adverse effects, which were absent under Durogesic® treatment, after switching this brand for a generic transdermal fentanyl product.

Conclusion: irrespective of the policy of generic drug use and given the potency of fentanyl and the possible changes in plasma concentration when one brand is changed to another, we believe that, to maintain analgesic effect and avoid the development of adverse effects, any change should be authorized by the physician originally prescribing the drug or by the physician responsible for the patient's care

Keywords: Opioids; Fentanyl; Interchangeability; Adverse effects.

Introducción

El crecimiento de la factura farmacéutica se ha convertido en un problema estructural en la mayoría de países desarrollados donde la prestación farmacéutica es total o parcialmente gratuita. Ante esta situación, entran en escena los medicamentos genéricos, fármacos bioequivalentes con un precio inicial más económico que sus originales, ya que en su precio no deben repercutir los elevados gastos de investigación y desarrollo del fármaco original. Los medicamentos genéricos han planteado una serie de conflictos en ámbitos económicos,

políticos y sanitarios. Por un lado, los propietarios de la molécula innovadora protegen su patente en aras de conseguir la recuperación de sus inversiones. Por el contrario, las compañías farmacéuticas fabricantes de genéricos aducen que los beneficios obtenidos durante el período de protección de patente es suficiente y postulan el empleo de equivalentes farmacéuticos genéricos (EFG) más económicos que ayuden a sufragar los, cada día más, elevados costes sanitarios. De hecho, tanto los detractores como los defensores de la "política de genéricos" pueden suscribir que los EFG se han introducido progresivamente en los países de nuestro entorno como parte de políticas dirigidas a la contención del gasto sanitario y de una mejora del tratamiento del paciente. Las características de los genéricos les confieren un especial atractivo para los sistemas nacionales de salud, por lo que se espera que tengan un papel importante en la reducción y la contención del gasto farmacéutico público (1).

(1) Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

(2) Atención Primaria, Centro de Salud La Paz, Cádiz, España

(3) Atención Primaria, Centro de Salud Barrio Alto, Sanlúcar de Barrameda, Cádiz, España

(4) Cátedra de Farmacología, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

terapéuticos. Así, como ha señalado recientemente Martín-Sobrino (2008), el porcentaje de genéricos dispensados varía, según comunidades autónomas, desde el 12,7% (marzo 2008) en Canarias hasta el 27,09% (enero 2008) en Andalucía (2). No es objetivo de este trabajo entrar en el fondo de esta política que considera, legítimamente, como principal argumento, el ahorro económico de los gastos farmacéuticos. Sin embargo, estas medidas no deben entrar en contradicción con el principal fin de un medicamento, que es mantener la mejor relación beneficio/riesgo y, por tanto, procurar la máxima eficacia con los mínimos efectos secundarios en todos y cada uno de nuestros pacientes. De hecho, aunque a priori los productos de marca y sus correspondientes genéricos deberían ser perfectamente sustituibles, en realidad, desde el punto de vista del consumidor y del prescriptor, no lo son (1). Es posible que a esta sensación contribuyan algunos aspectos concretos, como los que comentamos en este trabajo.

Los opiáceos potentes son los fármacos más eficaces para el control del dolor intenso de cualquier origen, pero también son capaces de producir efectos adversos, algunos de ellos muy importantes y potencialmente mortales, por lo que la fiabilidad de la dosis administrada es fundamental. El fentanilo transdérmico está indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso de cualquier etiología (3,4). La introducción de opiáceos potentes en el campo de los genéricos, en concreto el fentanilo transdérmico, obliga a realizar algunas apreciaciones, en especial acerca de la posibilidad de su intercambiabilidad.

La Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios define como medicamentos genéricos o EFG a todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia se haya demostrado por estudios adecuados de biodisponibilidad. De acuerdo con las principales agencias reguladoras, los parámetros útiles en el estudio de la bioequivalencia son el área bajo la curva (ABC), considerada como parámetro principal de decisión, la concentración máxima (C_{máx}) y el tiempo en el que ésta se alcanza (T_{máx}). Las administraciones sanitarias consideran bioequivalentes aquellas especialidades farmacéuticas en las que el intervalo de confianza [IC] del 90% de la diferencia entre las medias del ABC del original respecto al genérico se encuentren dentro del margen del 80 al 120% ($\pm 20\%$). Metodológicamente, es preferible realizar la transformación logarítmica aceptándose márgenes del 80-125%. Las autoridades reguladoras europeas aceptan un rango un poco más amplio para la C_{máx}, debido a la mayor variabilidad de este parámetro (del 70 al 130% o con transformación logarítmica del 70 al 143%). Hemos de considerar que estos límites se refieren a IC del 90% y no a la biodisponibilidad media, por lo que diferencias entre un genérico y otro del orden de un 45% no se dan como media, aunque podrían producirse desviaciones importantes en algún paciente concreto (5).

La pregunta que nos hacemos es si cualquier genérico, cumpliendo con esta normativa, puede ser intercambiado por el medicamento original o por otro genérico. Ello parece aceptable con genéricos de margen terapéutico amplio. Sin embargo, con medicamentos de estrecho margen

terapéutico, como algunos antiepilépticos, anticoagulantes, antiarrítmicos, teofilina, ciclosporina o tirosina, tanto la Food and Drug Administration como la Agencia Europea del Medicamento desaconsejan el intercambio de productos, obligando a que el paciente sólo tome el prescrito inicialmente por su médico, ya sea espontáneamente o tras comprobar problemas graves ocurridos al intercambiar productos teóricamente similares (6). Asimismo, la legislación española, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, contempla como medicamentos no sustituibles a los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos), algunos medicamentos de estrecho margen terapéutico o sujetos con especial control médico por motivos de seguridad y los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria. Sin embargo, esta normativa no incluye a opiáceos potentes, como es el caso que nos ocupa.

En el presente trabajo se presenta una serie de casos clínicos en los que el cambio en la prescripción o dispensación entre las diferentes marcas y genéricos de fentanilo transdérmico ha provocado problemas en los pacientes.

Material y Métodos

Recogida y análisis de comunicaciones de la Unidad del Dolor del Hospital Puerta del Mar (Cádiz) acerca de la falta de eficacia o efectos secundarios por el intercambio de prescripciones de fentanilo transdérmico para el tratamiento del dolor crónico intenso de cualquier etiología.

Los datos básicos estudiados de cada paciente fueron: edad, sexo, diagnóstico, tiempo de uso de fentanilo, dosis, marca inicial de fentanilo, marca final de fentanilo, breve relato del efecto adverso, medidas que se tomaron, consecuencias que se produjeron y comentarios libres del médico que detecta el problema.

Resultados

Se han comunicado los siguientes casos que a continuación se describen.

Caso 1

Paciente de 38 años, con amputación de antepié izquierdo por arteriopatía por enfermedad de Buerger. Al presentar dolores en la pierna afectada de 8/10 en la escala visual analógica (EVA), se prescribe en enero de 2008 Durogesic® 100 µg/h más fentanilo transmucosa 400 µg de rescate. En una de las prescripciones médicas de dicho fármaco le despacharon en una farmacia, en septiembre de 2008, otra marca comercial, tras lo cual comenzó a las 4 h con dolor 7/10 en la EVA, que hacía meses que no presentaba, náuseas y gastralgia, que se tratan favorablemente con metoclopramida, mejorando el dolor gástrico, y pantoprazol 40 mg cada 12 h, y aumentando la dosis de fentanilo oral transmucosa de 400 a 600 µg. A los 2 días se le prescribe a la paciente Durogesic® 100 µg/h, resolviéndose favorablemente la patología álgica de la enferma.

Caso 2

Paciente varón de 55 años, diagnosticado de osteoartritis primaria, muy invalidante, con prótesis de cadera derecha en tratamiento con Durogesic® 25 µg/h. Durante 8 años es tratado del mismo modo. En la actualidad continúa con Durogesic® 50 µg/h. Hace 1 año presentó un brote psicótico, motivo por el que tuvo que ser ingresado psiquiátricamente. Al alta del hospital se le prescribió fentanilo 50 µg/h (genérico). A raíz de dicho cambio se volvieron a agravar sus algias y un síndrome de abstinencia que se caracterizaba por inquietud, irritabilidad y un cuadro confusional que desapareció al volver a prescribirse nuevamente Durogesic® 50 µg/h.

Caso 3

Paciente varón de 74 años de edad, diagnosticado de estenosis de canal medular con dolor muy intenso, en tratamiento con Durogesic® 25 µg/h durante 3 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por fentanilo genérico, y se nota un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic® 25 µg/h, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 4

Paciente mujer de 70 años de edad, diagnosticada de hernia discal y espondilolistesis, en tratamiento con Durogesic® 75 µg/h durante 4 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia en la farmacia por fentanilo genérico, y se nota un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 5

Paciente mujer de 53 años de edad, diagnosticada de hernia discal, en tratamiento con Durogesic® 50 µg/h durante 6 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por fentanilo genérico, y se nota un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 6

Paciente mujer de 43 años de edad, diagnosticada de malformación vascular cerebral con cefaleas intensas, en tratamiento con Durogesic® 25 µg/h durante 2 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia, por un médico de atención primaria, a fentanilo genérico, y se nota un empeoramiento del cuadro doloroso y síndrome de abstinencia con malestar general y mareos. Se vuelve a cambiar a Durogesic® y de nuevo se estabiliza la analgesia y desaparece el síndrome de abstinencia.

Caso 7

Paciente varón de 78 años de edad, diagnosticado de cáncer de vejiga con metástasis, en tratamiento con Durogesic® 75 µg/h durante 2 años, con buena eficacia y seguridad. En oncología se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic® y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 8

Paciente varón de 40 años de edad, diagnosticado de lesión medular con dolor central, en tratamiento con Durogesic® 200 µg/h durante 5 años, con buena eficacia y seguridad. En neurocirugía se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso

y síndrome de abstinencia. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia y desaparece el síndrome de abstinencia.

Caso 9

Paciente varón de 26 años de edad, diagnosticado de síndrome poslaminectomía y hernia discal dorsal, en tratamiento con Durogesic® 25 µg/h durante 2 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 10

Paciente mujer de 74 años de edad, diagnosticada de gonartrosis de ambas rodillas, en tratamiento con Durogesic® 50 µg/h durante 6 años, con buena eficacia y seguridad. En su farmacia se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic® y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 11

Paciente varón de 50 años de edad, diagnosticado de hernia discal, en tratamiento con Durogesic® 150 µg/h durante 4 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por un genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso y síntomas neurológicos de inestabilidad. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia y desaparece la sintomatología neurológica.

Caso 12

Paciente mujer de 60 años de edad, diagnosticada de neuralgia del trigémino, en tratamiento con Durogesic® 25 µg/h durante 3 años, con buena eficacia y seguridad. En neurología se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 13

Paciente varón de 78 años, 62 kg, en tratamiento con Durogesic® 100 µg/h. Se cambia la prescripción a fentanilo genérico 100 µg. Pérdida de eficacia analgésica. Se restaura Durogesic® 100 µg/h. Mejoría clínica.

Caso 14

Paciente de 68 años, 60 kg. En tratamiento con Durogesic® 50 µg/h, se cambia la prescripción a fentanilo genérico 50 µg. Pérdida de eficacia analgésica. Se restaura Durogesic® 50 µg/h. Mejoría clínica.

Caso 15

Paciente mujer de 68 años, que acude a la clínica del dolor remitida por su médico de cabecera, diagnosticada de espondiloartrosis grave, sobre todo a expensas de columna vertebral lumbar. Tiene pautado por su médico fentanilo transdérmico genérico de 25 µg/h desde hace 2 semanas, con regular control de dolor (EVA, 7-8). Tras estudio de la paciente, se plantea el intercambio de fentanilo genérico por Durogesic® Matrix 25 µg/h. A las 2 semanas, la paciente presenta mejor control del dolor (EVA, 3-4), precisando aisladamente como rescate paracetamol 1 g. A los 3 meses continúa con Durogesic® Matrix 25 µg/h, con aceptable control del dolor (EVA, 3) y, esporádicamente, como rescate, paracetamol 1 g.

Caso 16

Paciente varón de 61 años, que está siendo valorado por la clínica del dolor de arteriopatía ocliterante grado III con afectación de miembros inferiores. Tiene pautado como tratamiento analgésico Durogesic® Matrix de 50 µg/h desde hace 18 meses con aceptable control de dolor (EVA, 3-4). Como medicación de rescate está utilizando paracetamol 1 g, (como máximo 1 ó 2 al día).

Acude en visita de urgencia a la unidad de dolor porque desde hace 15 días ha presentado aumento del umbral del dolor con cierto estado de agitación y nerviosismo. Todo este cuadro ocurre a raíz de acudir a su médico de cabecera para su medicación y éste le recetó fentanilo transdérmico de 50 µg/h genérico, precisando como rescate paracetamol 1 g cada 6 h, con escaso alivio del dolor, aumentando la EVA a 7-8. Tras anamnesis con el paciente, volvemos a pautar Durogesic® Matrix 50 µg/h. Cuando se revisa al paciente a las 2 semanas, vuelve a presentar mejor alivio del dolor, con EVA de nuevo de 3-4, desapareciendo el estado de nerviosismo que había presentado anteriormente. En la actualidad, a los 3 meses de la última visita, el paciente continúa con Durogesic® Matrix 50 µg/h y, esporádicamente, paracetamol 1 g.

Caso 17

Paciente mujer de 72 años de edad, diagnosticada de estenosis de canal medular y hernia discal, en tratamiento con Durogesic® 50 µg/h durante 3 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 18

Paciente varón de 57 años de edad, diagnosticado de cáncer de próstata y metástasis. En tratamiento con Durogesic® 100 µg/h durante 2 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 19

Paciente varón de 69 años de edad, diagnosticado de estenosis canal medular, en tratamiento con Durogesic® 100 µg/h durante 5 años, con buena eficacia y seguridad. Se cambia por fentanilo genérico, notándose un empeoramiento del cuadro doloroso. Se vuelve a cambiar a Durogesic®, y de nuevo se estabiliza la analgesia.

Caso 20

Paciente mujer de 70 años y 62 kg de peso. Diagnosticada de espondiloartrosis lumbar con radiculopatía, en tratamiento con Durogesic® Matrix 50 µg/h, paracetamol 1 g, ocasionalmente, y pregabalina 75 mg/12 h desde hace 4 meses (EVA, 3-4). Acude a la consulta por mal control analgésico desde hace 2 semanas, en tratamiento con fentanilo genérico 100 µg/h (EVA, 8). Se prescribe nuevamente Durogesic® 50 µg/h y se mantiene tratamiento inicial, siendo valorada a los 15 días, donde se evidencia la mejoría clínica (EVA, 4).

Discusión

El uso de fentanilo transdérmico para el tratamiento del dolor crónico va en continuo incremento, no sólo en España, sino en todo el mundo, como consecuencia de su eficacia y seguridad (3,4), pero tras la comercialización de diversas presentaciones de fentanilo y la posibilidad de intercambiarlas entre sí, tanto por la oficina de farmacia como por otros prescriptores, hemos tenido varios pacientes con pérdidas de la analgesia conseguida y con efectos adversos, tal como predijeron algunos autores (5). Esto no puede considerarse como un hecho aislado ya que, con relativa frecuencia, tenemos conocimiento en nuestra consulta diaria de experiencias relacionadas por los pacientes sobre cambio de medicamentos producidos en algunas oficinas de farmacia, que les provocan modificaciones en su estado clínico. Estos comentarios son más manifiestos con la sustitución de ciertos analgésicos potentes, ya que se detectan por el paciente como una sensación de sufrimiento por la disminución o pérdida del alivio de su dolor.

En este sentido, queremos señalar que el presente trabajo no discute la conveniencia del empleo de medicamentos o especialidades farmacéuticas genéricas que, como se ha apuntado en la introducción, son motivo de debate por diversos colectivos, pero que está fuera de los objetivos de este trabajo. Sin embargo, sí queremos centrarnos en la discusión de los problemas clínicos que la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico origina a los pacientes, tanto desde nuestra experiencia clínica como de la recogida en la bibliografía.

Desde un punto de vista técnico, los requerimientos de un nuevo EFG incluyen la demostración de su bioequivalencia con el medicamento original o innovador, del cual el genérico es una "copia". Además, se apoya la solicitud de aprobación en una documentación bibliográfica de seguridad y eficacia que procede de los programas preclínico y clínico del medicamento original o innovador. Asimismo, los genéricos tienen que ser copias de medicamentos originales suficientemente conocidos por un período continuado de más de 10 años de uso clínico. Por consiguiente, el promotor de un nuevo EFG realiza 2 trabajos técnicos fundamentales: demostración de la "bioequivalencia" del genérico frente al medicamento original y calidad técnica, como garantías de que producirá respuestas clínicas y terapéuticas equivalentes, siendo el resto, eficacia y seguridad, fundamentalmente trabajo bibliográfico apoyado en el medicamento original (7,9).

Hay un debate acerca de una supuesta calidad técnica diferencial entre los medicamentos genéricos y los medicamentos originales. Es necesario considerar que las autoridades reguladoras, habitualmente muy estrictas en la protección de la salud, fijan exigencias de calidad en el registro sanitario que, en principio, no deben hacer distinción entre productos innovadores y genéricos. Sin embargo, algunos profesionales tienen dudas relacionadas con la calidad de los genéricos o en la existencia de diferencias en los excipientes o impurezas en algunos de los productos genéricos. Quizá por ello, 2 de cada 3 médicos encuestados por Sigma Dos (2003) reconocen a los EFG "como medicamentos diferenciados, unos mejores que otros, con la imagen de marca del laboratorio que los produce". Más recientemente, en una encuesta realizada por Diario Médico (publicada el 27 de julio de 2007), ante la cuestión de "los

médicos confían más en los fármacos de marca que en los EFG" se produce un empate técnico entre los que estaban de acuerdo o completamente de acuerdo (52,1%) frente a los que estaban en desacuerdo o completamente en desacuerdo (47,9%) con dicha afirmación.

A nuestro entender, en esta opinión que sigue siendo sostenida por algunos clínicos y, por supuesto, por muchos pacientes, puede contribuir la confusión que supone la presencia de múltiples EFG de un mismo principio activo. Según el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, en diciembre de 2006 estaba disponible en las oficinas de farmacia de España un total de 4.090 presentaciones comerciales de especialidades farmacéuticas genéricas, para un montante de 147 principios activos. Esto supone que había una media de 27,8 presentaciones por cada principio activo, lo que supone un 26,7% del total de presentaciones de especialidades farmacéuticas en vigor en ese momento. En algunos casos, las presentaciones dispensables en oficina de farmacia, junto con las de distribución exclusiva en ámbito hospitalario, alcanzan cifras sumamente elevadas. A modo de ejemplo, en diciembre de 2006 había 356 presentaciones de ciprofloxacino, 258 de risperidona, 242 de omeprazol, 164 de fluoxetina, 111 de gabapentina, etc. Esta plétora de genéricos no sólo confunde al médico, sino que la confusión es mucho más manifiesta para muchos pacientes, y así nos lo comentan en sus consultas, al poder recibir, por parte de la oficina de farmacia, un genérico diferente cada vez que adquiere la medicación.

Independientemente de que en nuestro medio no cuestionemos la calidad técnica del medicamento genérico, avalada por nuestras autoridades sanitarias, en el caso concreto de los parches transdérmicos de fentanilo hay algunos aspectos a considerar. En este sentido, la Directiva 2004/27/CE y la Ley 29/2006 del Medicamento vigente definen el medicamento genérico como "Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por los estudios adecuados de biodisponibilidad (...)". En esta línea hemos de resaltar que los diferentes EFG transdérmicos no tienen "igual composición cualitativa y cuantitativa", tal y como se recoge en las correspondientes fichas técnicas archivadas en la Agencia Española del Medicamento. En efecto, en el caso de los parches genéricos de fentanilo las cantidades del principio activo, así como la superficie adhesiva del parche, pueden modificarse en aras de facilitar la bioequivalencia de los parámetros farmacocinéticos exigibles legalmente (ABC, C_{máx}, T_{máx}). De hecho, hay parches de fentanilo transdérmico en los que el cambio en la composición de la matriz donde se disuelve el principio activo permite que hayan diferencias en la cantidad de fentanilo disuelta, que pueden ser de entre un 35 y un 50% inferiores a las contenidas en otras formulaciones matriciales (10). Este aspecto constituye una excepción, al menos, con la letra de la ley.

Por otra parte, hemos de señalar que los fármacos de acción sistémica por vía transdérmica emplean sistemas de liberación heterogéneos, que dependen de la tecnología del fabricante, para un mismo principio activo. Es precisamente esa diferencia en la tecnología la que les permite, como se ha señalado en el párrafo anterior, modificar las cantidades de principio activo respetando la legalidad de la bioequivalencia. En efecto,

en aras de mantener una tasa de liberación comparable, aunque hayan diferencias cuantitativas en la cantidad de principio activo, en algunos parches transdérmicos se utilizan potenciadores de la absorción, diferentes sistemas de vehiculización, con diferente composición química e incluso física (por ejemplo, solución hidroalcohólica frente a gel matricial), diferentes componentes de los parches, por ejemplo, membranas de liberación) o de los adhesivos (formulación semisólida de poliacrilato adhesivo, en el caso de Durogesic®, en lugar de una matriz de silicona donde se dispersa el fentanilo contenido en dipropilenglicol en el caso de otros genéricos matriciales (10,11).

Esta heterogeneidad, que no cuestiona la calidad del producto puede, sin embargo, tener relevancia clínica, dado que determinados componentes del sistema pueden afectar a la eficacia, el tiempo de respuesta y la seguridad del medicamento. En este sentido, en su momento pensamos que podrían presentarse problemas de sensibilización o de intolerancia con alguno de los excipientes del nuevo preparado, en un paciente con buena tolerabilidad al sistema original (5), hecho que se ha visto confirmado. En efecto, se ha presentado una comunicación de un caso por Martínez *et al.* en 2008 (12), en una paciente de 70 años bien controlada con Durogesic® Matrix, a la que el médico de atención primaria cambió la prescripción a un fentanilo genérico. En consecuencia, se presentó un cuadro de hipersensibilidad y prurito, con reaparición de dolor intenso que determinó la administración de un segundo parche 13 horas después del primero. Tras este nuevo parche apareció edema facial, así como en cuello y tronco que requirió el uso de corticoides, antihistamínicos, así como analgesia de rescate con fentanilo transmucoso. Este cuadro de hipersensibilidad se podría deber a algunos de los excipientes diferentes que hay entre ambos preparados transdérmicos. Además, se plantea un nuevo problema al tener que establecer la causalidad de la reacción adversa con cada uno de los diferentes medicamentos autorizados para poder realizar una futura sustitución.

Por otra parte, viene siendo clásica la discusión que enfrenta a diferentes sectores, propietarios de productos originales, fabricantes de EFG, algunos profesionales sanitarios y autoridades sanitarias, en relación con la confusión que hay con el concepto de bioequivalencia (9). En conjunto, se considera que 2 medicamentos son bioequivalentes si contienen la misma cantidad del mismo principio activo en la misma forma de dosificación y su biodisponibilidad, en dosis iguales, es similar. El concepto de biodisponibilidad se refiere a la velocidad y cantidad con que un principio activo se absorbe y alcanza el lugar de acción, es decir, la fracción de medicamento absorbida relacionada con el tiempo empleado para ello. El concepto de bioequivalencia parece llevar implícito el de intercambiabilidad (sustitución), siendo éste un elemento de discusión importante en algunos grupos terapéuticos (8,13) y que, a la luz de nuestros resultados, debería contemplarse, al menos con precaución especial, en el caso de los opiáceos potentes

Centrándonos en el aspecto exclusivo de los parámetros farmacocinéticos requeridos para un EFG, comentados en la introducción de este trabajo, nos preguntamos si, habida cuenta del estrecho margen terapéutico de fentanilo, estos requisitos son suficientes para la intercambiabilidad en este fármaco esencial en el tratamiento del dolor.

A nuestro entender, tras el estudio de los 12 casos clínicos que presentamos, se observa un agravamiento del cuadro doloroso en pacientes previamente tratados con Durogesic® a los que se les sustituye este tratamiento por un fentanilo transdérmico genérico. Además, en 3 de los casos, al aumento del dolor le acompañó un cuadro sintomatológico compatible con un síndrome de abstinencia. Por tanto, parece posible relacionar estos hechos clínicos, disminución o pérdida de analgesia junto con síntomas de abstinencia, con una disminución de valores de fentanilo tras el cambio de presentación. A favor de lo comentado está el hecho, observado en todos los casos clínicos referidos, de que la readministración del parche original de fentanilo Durogesic® consigue reinstaurar la analgesia en todos los pacientes y disminuir los síntomas de abstinencia en los casos en que éstos se presentaron. Parece poder deducirse que el hecho de presentarse una bioequivalencia legal entre el medicamento original y los parches de fentanilo genéricos no garantiza que, de forma general, puedan considerarse intercambiables. Esta aseveración basada en los datos clínicos presentados tiene, además, suficiente apoyo bibliográfico.

En este sentido, The Practice Committee of the Royal Pharmaceutical Society's Council (Comité de Práctica del Consejo de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña), que ofrece orientación acerca de la prescripción, señala que es importante que la dosificación de morfina u otros opiáceos potentes sea cuidadosamente adecuada a las necesidades individuales de cada paciente, dentro de un estrecho balance entre la infradosificación, que se traduce por falta de respuesta, o la sobredosificación, que se relaciona con la aparición de efectos adversos. En el caso de fentanilo transdérmico, este balance puede verse afectado por pequeñas, aunque significativas, diferencias en la tasa de liberación entre diferentes marcas. Este comité señala la confusión que puede crearse con la prescripción genérica, tanto entre los pacientes como en los prescriptores. Éstos no pueden garantizar cuando recetan un genérico que el paciente reciba siempre la misma marca, ya que el farmacéutico no conoce cuál le ha dispensado anteriormente él mismo u otro colega. Un posible fallo puede tener serias consecuencias con los opiáceos potentes, ya que una infradosificación puede acarrear la aparición de un dolor innecesario o la hospitalización del paciente o por el contrario, una sobredosificación puede incluso acarrear la muerte (14). Afortunadamente, en nuestros casos clínicos el supuesto comentado ha sido la infradosificación.

Además, un panel consultivo para el estudio de la bioequivalencia del fentanilo transdérmico del Health Canada Bureaux, señala que, pese a que en estudios de biodisponibilidad de genéricos de fentanilo transdérmico, los valores medios del fármaco se encontraban dentro de los márgenes autorizados, se han detectado picos elevados, si bien excepcionales, de fentanilo. En este documento de discusión se señala que la imposición de un margen estándar entre el 80 y el 125% de los límites de confianza del 90% para la media de la $C_{máx}$ no es recomendable, ya que, aun cuando no hay una clara y directa relación causa-efecto entre la concentración plasmática y el efecto del fentanilo, los potenciales efectos adversos, como la depresión respiratoria, hacen necesarios controles más estrictos para la valoración de los picos plasmáticos del opiáceo. Asimismo, el citado grupo de expertos señala

que el límite inferior de la $C_{máx}$ debe mantenerse por encima del 80% con el fin de garantizar la bioequivalencia con el producto de referencia. Otros parámetros como la $T_{máx}$, en este tipo de productos, tienen menor trascendencia clínica, ya que su uso no está enfocado al tratamiento agudo del dolor (15).

A la luz de estas dos importantes reflexiones podemos señalar que la variabilidad oficial permitida en la $C_{máx}$ para los opiáceos potentes de liberación retardada podría ser demasiado laxa, pudiéndose producir, al menos en algún paciente, picos plasmáticos que pueden traducirse en efectos adversos potencialmente graves y valles plasmáticos que dejan sin protección al paciente frente al dolor. Este segundo aspecto es el que hemos detectado en nuestros pacientes, en los que la pérdida de analgesia y la aparición de síndrome de abstinencia parecen indicar unos valores de fentanilo insuficientes. S for patients: improving medication safety" en la que recomienda la prescripción por "marca" de las preparaciones de fentanilo, entre otras (16).

En nuestro caso, presentamos a 12 pacientes en los cuales en todos se produjo una falta de eficacia analgésica tras el cambio de Durogesic® por otra presentación de fentanilo, lo que conllevó además, al menos, una consulta sanitaria y una reevaluación y reinstauración del tratamiento previo para poder controlar el dolor. En 9 pacientes se presentaron efectos secundarios y en 3 síntomas parecidos a un síndrome de abstinencia.

Entre las actitudes que la UDC de Cádiz ha tomado a raíz de estos casos está la recomendación de no intercambiar fentanilo. Desde la toma de esta decisión, al menos en nuestros pacientes, la tasa de sustitución es casi nula y no se han presentado nuevos problemas originados por el intercambio de fentanilo entre los pacientes que nosotros controlamos.

Esta actitud no es individual, sino que viene avalada por otros autores cuando señalan que cuando se logra un grado óptimo de analgesia es imperativo que el paciente reciba siempre el mismo tratamiento, con el fin de mantener el control del dolor y la confianza en la terapéutica. Si la prescripción se realiza genéricamente o por principio activo, no hay garantías de que el paciente reciba siempre el mismo producto, lo que puede conducir a una pérdida del control de la analgesia. Ello conlleva a consecuencias sanitarias adicionales (17). Además, como se señalan en las fichas técnicas oficiales de Durogesic®, en distintos países de nuestro entorno la toma de precauciones en caso de cambio es la norma. Así, la ficha técnica de Alemania apunta: "El cambio entre diferentes sistemas que contengan fentanilo hace que sea recomendable someter al paciente a una vigilancia especial y a explicarle el uso (como en el inicio del tratamiento) en aras de asegurar la continuidad del control del dolor"; en Reino Unido la ficha técnica relata: "No es posible asegurar la intercambiabilidad de los diferentes fentanilos transdérmicos en pacientes individuales. Por tanto, es necesario enfatizar que no se puede cambiar una marca de fentanilo transdérmico por otra en un paciente sin la orientación de un profesional sanitario". En

Portugal, en la ficha técnica se recoge: "No es posible garantizar la equivalencia terapéutica entre las diferentes marcas de fentanilo transdérmico en los pacientes". La Agencia Francesa de Medicamentos ha aprobado en julio de 2008 la presentación de fentanilo genérico, y en diciembre de este mismo año ha enviado cartas a prescriptores y farmacéuticos con recomendaciones específicas en caso de sustitución. Asimismo, en España, la Junta de Castilla y León, a través del SACYL, recomienda la prescripción DOE (Denominación Oficial Española), conocida también como prescripción por principio activo, pero establece unas restricciones o excepciones al respecto, entre la que se encuentran los parches de fentanilo transdérmico (2).

Por ello, pensamos que el empleo de medicamentos genéricos es una herramienta que, en manos de las distintas administraciones sanitarias, genera un ahorro que debe afectar positivamente a nuestro sistema sanitario, sin que ello menoscabe la calidad ni libertad de prescripción. No estamos en contra del empleo racional de medicamentos, sean genéricos o productos innovadores, prescritos por el médico. Además, en el caso concreto de fentanilo, debe considerarse que no se cuestiona su calidad técnica, que está avalada por el fabricante y por nuestra Agencia del Medicamento.

Sin embargo, con fentanilo consideramos importante atender a 2 aspectos: por un lado, las peculiaridades de los pacientes a los que va dirigido y, por otro, las propias características de esta medicación. Fentanilo y otros opiáceos mayores presentan una serie de particularidades que han hecho que algunos organismos hayan limitado la posibilidad de intercambio en la oficina de farmacia, refiriéndose siempre a la supervisión de un médico como elemento indispensable para un adecuado tratamiento. Asimismo, en la encuesta ya comentada realizada por Diario Médico del 27 de julio de 2007, ante la pregunta de si "la sustitución de un medicamento por otro sólo debe realizarla el médico", el 46,9% respondió que estaba completamente de acuerdo; un 27,9% estaba de acuerdo; mientras que el 18,7% estaba en desacuerdo, y el 7% completamente en desacuerdo. No sabemos cuál sería la respuesta si el cambio se refiriera exclusivamente a opiáceos potentes.

Queremos señalar que, habida cuenta del estrecho margen terapéutico de los opiáceos potentes, las peculiaridades de los pacientes a los que va dirigido, los distintos sistemas de liberación según fabricante, el margen de variabilidad legal de la biodisponibilidad y especialmente de la $C_{máx}$, junto con la posible confusión que puede suponer para el paciente, y a la luz de los casos presentados, consideramos que con fentanilo transdérmico no es aconsejable la intercambiabilidad, por tanto la sustitución, entre distintos preparados comerciales, ni la prescripción "genérica", entendiéndose como tal la prescripción por principio activo o prescripción DOE, que puede llevar a confusión entre distintos preparados existentes en este momento en el mercado y que puede presentar connotaciones clínicas para el paciente.

Correspondencia

Luis M. Torres
Correo electrónico: luismtorres@arrakis.es

Referencias Bibliográficas

- Borrell JR, Merino-Castelló A. Efectos perversos de la regulación farmacéutica en España: ¿hasta dónde se traslada la competencia? *Gac Sanit.* 2006;20:41-50
- Disponible en: http://www.federacionfaiss.com/murcia2008/_ponencias/Mesa%203/Mesa_a_3-La_Prescripcion_por_Principio_Activo-Nieves_Martin_Sobrino.pdf
- Collado F, Torres LM. Association of transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naive patients with severe chronic non-cancer pain. *J Opioid Manag.* 2008;4:111-5
- Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf.* 2003;26:951-73
- Álamo C. Irrupción de los genéricos en el campo de los opiáceos potentes de liberación retardada. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;14:397-403
- Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure.* 2003;15:165-76
- Mateos L, Ferreiro R. Evolución de EFG: políticas sanitarias. *Farmacia Profesional.* 2002;16:69-75
- Cuenca E. Medicamentos genéricos en neuropsicofarmacología. Planteamientos y opiniones. Madrid: EDIMSA-Editores Médicos, S.A.; 2005
- Ascione FK, Kirking DM, Gaither CA, Welage LS. Historical overview of generic medication policy. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:517-8
- Marier J F, Lor M, Potvin D, DiMarco M, Morelli G, Aggerholm Sædder E. Pharmacokinetics, tolerability and performance of a novel matrix transdermal delivery system of fentanyl relative to the commercially available reservoir formulation in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1-12
- Kress HG, Von der Laage D, Hoerauf KH et al. A Randomized, Open, Parallel Group, Multicenter Trial to Investigate Analgesic Efficacy and Safety of a New Transdermal Fentanyl Patch Compared to Standard Opioid Treatment in Cancer Pain. *J Pain Symptom Manag.* 2008;36:268-79
- Martínez L, Muñoz MM, Flor A, Canales S, Barreda D, Vera AI. Fentanilo transdérmico: repercusión clínica de un cambio de marca comercial. Comunicación personal en Congreso Nacional de Farmacovigilancia. Murcia 2008
- Rey ME. Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Farmacia Profesional.* 2001:88-92
- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Practice committee calls for brand name prescription for sr opioids. *Pharmaceutical J.* 2006;276:215
- Scientific advisory panel on bioequivalence requirements for fentanyl transdermal delivery systems (SAP-FTDS). Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/activit/sciconsult/ftdssdtf/sapftds_rop_gcssdtf_crd.
- Dickman BA. Branded prescribing of strong opioids should be adopted as good practice. *The Pharmaceutical Journal.* 2005;275. Disponible en: <http://www.pjonline.com/>
- Dickman A, Gibbs M. The problem with generic scrips for m/r strong opioids. *Prescriber.* 2007;10:44-9