



Cad Aten Primaria  
Año 2008  
Volume 15  
Páx. 285-293

## Genéricos y prescripción por principio activo

Carlos Rodríguez Moreno

Doctor en medicina y cirugía, especialista en Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela

Carmen Durán Parrondo

Doctora en farmacia, especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutica de Atención Primaria, CS Fontiñas, Santiago de Compostela

**Palabras clave:** *Drug prescription, generic drugs, Bioavailability, drug market*

### 1.- TERMINOLOGÍA<sup>1</sup>

**Medicamento.** Se consideran medicamentos aquellos fármacos, sustancias medicinales y sus asociaciones y combinaciones que, adaptados a una forma galénica determinada, se destinan a ser aplicados al hombre o a los animales para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias, o para afectar a funciones corporales o al estado mental, así como para regular la fertilidad.

**Principio activo.** La materia o porción de un medicamento a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

**Excipiente.** Sustancia desprovista de actividad farmacológica previsible que se añade a un principio activo para facilitar su vehiculización y administración y así formar el medicamento.

**Forma farmacéutica.** Forma en que se encuentra el medicamento completo (comprimidos, ampollas, comprimidos de liberación controlada, etc.).

**Presentación:** cada entidad puesta en el mercado que sigue el régimen jurídico de las Especialidades Farmacéuticas y que contiene un medicamento, bajo una denominación comercial, en una forma farmacéutica determinada y con un cierto contenido por envase. Una misma especialidad farmacéutica puede aparecer en el mercado bajo dos o más formatos o presentaciones. A cada especialidad farmacéutica le corresponde un número de inscripción en el Registro de especialidades farmacéuticas. A cada formato o presentación corresponde un número de Código Nacional que la identifica inequívocamente (100 comp. de 500 mg; caja de 10 ampollas de 1 ml, 10 mg/ml, etc.).

#### Correspondencia:

Carlos Rodríguez Moreno. Servicio de Farmacología Clínica,  
Hospital Clínico Universitario 15706 Santiago de Compostela.  
carlos.rodriguez.moreno@sergas.es

**Especialidad farmacéutica.** El concepto de especialidad farmacéutica no es científico, sino jurídico, y sirve para individualizar cada entidad medicamentosa que exige una autorización legal de comercialización. De esta forma, se considera especialidad farmacéutica a todo medicamento, alimento-medicamento, producto higiénico o desinfectante, de composición conocida y denominación especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público, que haya sido inscrito en el correspondiente registro farmacéutico y autorizado su propietario para la preparación y venta.

**Equivalentes farmacéuticos:** Dos especialidades que contienen la misma composición cuantitativa y cualitativa del mismo principio activo, la misma forma farmacéutica y cumplen las mismas normas o normas comparables. La equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia ya que diferentes excipientes o procesos de fabricación, pueden suponer cursos temporales diferentes en cuanto a liberación absorción y niveles plasmáticos.

**Alternativas farmacéuticas:** dos especialidades farmacéuticas que contienen la misma fracción terapéutica pero difieren en la forma química, farmacéutica o potencia de dicha fracción. Por ejemplo cápsulas de 500 mg de amoxicilina vs sobres de 250 mg de amoxicilina.

**Especialidades Bioequivalentes (EQ).** Dos especialidades son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos y su biodisponibilidad (cantidad y velocidad), tras su administración en la misma dosis molar, es parecida hasta tal punto que sus efectos (en cuanto a eficacia y seguridad) son esencialmente los mismos que la especialidad original. La calificación de especialidad bioequivalente con la de referencia es adjudicada por la Agencia Española del Medicamento cuando cumple con satisfactorios estudios de biodisponibilidad.

**Productos esencialmente similares.** Especialidades equivalentes farmacéuticas que además han demostrado que su bioequivalencia.

Equivalentes terapéuticos. Un medicamento que contiene el mismo principio activo y muestra clínicamente la misma seguridad y eficacia que otro cuya eficacia y seguridad han sido establecidas. En la práctica, el método mas adecuado de demostrar equivalencia terapéutica es demostrar bioequivalencia, siempre que ambos contengan excipientes con reconocimiento general de que no influyen en su eficacia y seguridad. Sin embargo, hay ocasiones en que, aunque su velocidad y perfil de absorción no es similar y por tanto no pueden llamarse bioequivalentes, por diferentes excipientes o proceso de fabricación, se consideran equivalentes terapéuticos si estas diferencias no son relevantes clínicamente.

## 2.- TIPOS DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS<sup>1</sup>

### ESPECIALIDAD ORIGINAL O INNOVADORA O DE REFERENCIA

La que contiene un principio activo (PA) nuevo con el que se ha realizado la investigación y desarrollo completo y es la única que ha aportado los datos de eficacia y seguridad del PA.

### LICENCIAS O "SEGUNDAS MARCAS"

El mismo producto, comercializado por otra empresa y con otro nombre con autorización del dueño original tras un acuerdo comercial entre ellos. De esta manera la empresa dueña amplía su cuota de mercado a través de una aparente competencia.

### "COPIAS"

Especialidades que salen al mercado con el mismo PA que la especialidad original pero sin el permiso de su dueño y que basan sus datos de seguridad y eficacia no en la documentación cedida por el dueño sino en los datos publicados. Pueden tener un nombre "de fantasía" (comercial) o la DCI (denominación común internacional); estos últimos son los que han sido considerados en España, antes de 1996, como medicamentos genéricos. Como no tenían obligación de demostrar biodisponibilidad se les llamaba "falsos genéricos". Tras 1996, la Ley de Protección de Patentes imposibilita la autorización de "copias". De las previamente comercializadas, las que tenían la DCI en la marca han tenido que optar entre ser retirados o demostrar bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad y pasar a ser auténticas EFG. Las que tenían un nombre de fantasía han permanecido en el mercado salvo que hayan sido retiradas por diferentes causas.

### ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA GENÉRICA (EFG)

La Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios<sup>10</sup> define en su artículo 8 como especialidad farmacéutica genérica (EFG) a aquella que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que una especialidad de referencia, se comercializa con la denominación común internacional (DCI) cuando ha finalizado el período de patente de aquél y precisa demostrar su bioequivalencia con el original mediante estudios de biodisponibilidad para ser comercializado. Esta comercialización abreviada ahorra los costosos

estudios de eficacia y toxicidad por lo que se obtienen medicamentos considerablemente más baratos pero de igual calidad que los originales.

En algunos países hay una gran tradición, mercado y prescripción de genéricos; por ejemplo, en el Reino Unido la prescripción media de genéricos es de más del 60%<sup>2</sup>, en Alemania 41%, Holanda 48% y Estados Unidos 63%. En España, sólo desde la aparición del Artículo 169 de ley 13/1996 de 30 de diciembre, "de medidas fiscales, administrativas y del orden social" donde aparecen por primera vez las especialidades farmacéuticas genéricas (EFG), existe una legislación que permita la comercialización de genéricos. Hasta entonces no había protección de patente de producto por lo que se podían hacer copias que podían ser en muchos casos, incluso más caros que el producto de referencia. El desarrollo del marco legal para la autorización de las EFGs, permitió el inicio de su comercialización en España a mediados del año 1997, llevándose a cabo su introducción de forma gradual desde entonces.

## 3.- REQUISITOS DE LAS EFG<sup>1</sup>

- Utilizar la DCI.
- Haber caducado la patente del medicamento original.
- Haber demostrado bioequivalencia con él.
- Menor precio en general.

### BIODISPONIBILIDAD<sup>1,2</sup> (VER FIGURA 1)

La biodisponibilidad es un parámetro farmacocinético que mide la velocidad y la magnitud a la que un principio activo (fármaco) accede desde la forma farmacéutica en que se administra al torrente circulatorio sistémico. Se cuantifica mediante unos parámetros farmacocinéticos:

- **C<sub>máx</sub>**: Concentración máxima en sangre que alcanza el principio activo tras la administración de una dosis.
- **T<sub>máx</sub>**: Tiempo en el que se alcanza C<sub>máx</sub>.
- **ABC**: Área bajo la curva concentración plasmática/tiempo tras la administración de una dosis. Cuantifica la cantidad de total de fármaco disponible en la sangre.

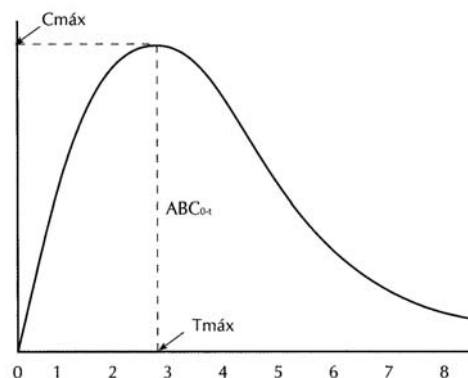


FIGURA 1

Curso temporal niveles plasmáticos con una dosis

**BIOEQUIVALENCIA<sup>1-5</sup>:**

Es la igualdad de efectos biológicos de los medicamentos, pudiendo ser intercambiados sin modificación de su eficacia y de su toxicidad. Ello significa que no sería posible establecer diferencias de eficacia y seguridad entre ambos medicamentos a través de ensayos clínicos controlados que evalúen estos parámetros. Se acepta que a igualdad de concentración plasmática de un principio activo, los efectos son los mismos por lo que se considera que dos medicamentos con la misma biodisponibilidad pueden considerarse bioequivalentes.

Sin embargo, ya que la biodisponibilidad está en función de la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica y de su posterior absorción, y en estos procesos son importantes no sólo el principio activo sino los excipientes y el proceso de fabricación entre otros, no puede admitirse que dos medicamentos con igual composición (equivalentes farmacéuticos) sean necesariamente bioequivalentes sino que precisan demostrar su igual biodisponibilidad.

Para valorar la bioequivalencia entre dos medicamentos deben realizarse estudios de biodisponibilidad y en ellos, la diferencia entre sus parámetros farmacocinéticos debe estar dentro de unos límites, universalmente aceptados, **que aseguran que esa diferencia carece de relevancia clínica.**

**4.- LA DCI. PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO<sup>6,7,8</sup>**

Las ventajas económicas de la prescripción de EFG en lugar de medicamentos de marca, ha hecho olvidar a algunos que las ventajas van mucho más allá y que, para pacientes y profesionales, es de mucho más valor la innegable mayor calidad que conlleva una prescripción por principio activo (DCI); nos explicamos:

La **DCI** (denominación común internacional) es el nombre oficial y reconocido de los principios activos que forman los medicamentos. La DCI de los medicamentos fue creada hace más de 50 años por la OMS (resolución en 1950 y comienzo del programa en 1953) para servir de lenguaje común para profesionales y pacientes de todo el mundo y evitar confusiones y problemas de comprensión. Existen unas denominaciones comunes nacionales como la DOE (denominación común española) que tienden a desaparecer en beneficio de la internacional; por ejemplo la directiva europea 92/27/EEC recomienda la utilización de la DCI en todos los países de la Unión Europea.

La obtención de una DCI comienza cuando los fabricantes proporcionan al Grupo de Expertos de Farmacopea Internacional de la OMS información precisa sobre el principio activo que quieren desarrollar, su naturaleza química, su actividad farmacológica y su área de utilización y aquel recibe una DCI que debe:

- Ser bien reconocible tanto en escritura como en pronunciación.
- No ser muy larga.

- No ser susceptible de confusión con otros nombres.
- Llevar un segmento clave (sufijo, prefijo o segmento intermedio) común a todas las sustancias del mismo grupo (grupo homogéneo en su actividad farmacológica).
- Que sea utilizable sin dificultad en las más lenguas posibles.

**PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO: POR DCI O POR EFG<sup>8,9</sup>**

La existencia de la DCI permite que la prescripción y manejo de medicamentos se realice bajo su nombre farmacológico o de principio activo, en contraposición a su nombre comercial o nombre de fantasía, lo que tiene innegables ventajas de tipo profesional, cultural, sanitario y práctico que más adelante comentamos. La existencia de EFG, cuyo nombre debe incluir la DCI, aporta también la posibilidad de ventajas económicas para el sistema público y para el paciente. En Europa, muchos países tienen una elevada prescripción por DCI pero merece la pena comentar la iniciativa de la plataforma "Europa y Medicamento", colectivo en el que participan diversas instituciones europeas y organizaciones de usuarios (cita Prescrire) cuyos objetivos son:

**Objetivos del colectivo Europa y Medicamento para la PPA<sup>8</sup>**

- Promover la prescripción y uso de la Denominación Común Internacional (DCI) por pacientes, profesionales y cuidadores
- Ayudar y difundir la iniciativa para reconocer las DCI y evitar errores, mediante la elaboración de fichas y documentación de acceso libre
- Simplificar la actividad del médico
- Reducir el número de nombres/marcas a recordar
- Evitar presiones comerciales
- Facilitar el reconocimiento por familia de producto (sufijo – aze-pam,olol- o prefijo –cef,)

En España, varias comunidades han impulsado la prescripción de genéricos (más concretamente la prescripción por principio activo - DCI-); las que más han avanzado en los mecanismos de aplicación Andalucía, Baleares, Madrid, Cantabria y Cataluña. Y fue finalmente respaldada por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, al incluir una disposición adicional en la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en la que, entre otros aspectos, se enuncia que cuando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico "dispensará la especialidad genérica de menor precio"<sup>10</sup>.

Por tanto en España en la actualidad podemos prescribir de tres formas que comentamos más ampliamente más adelante en el apartado 6 (Las EFG y las DCI en el sistema público de Salud):

- Marca comercial y presentación (dosis y forma farmacéutica) (Britapén 500 mg, 12 comp.).
- Principio activo y presentación (ampicilina 500 mg, 12 comp.).
- EFG y presentación (ampicilina EFG 500 mg, 12 comp.).

## 5.- VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LA PRESCRIPCIÓN POR DCI<sup>678</sup>

### SUS PRINCIPALES VENTAJAS SON:

A) Permite reconocer los medicamentos por familias y por sus acciones farmacológicas, incluidos los efectos indeseados e interacciones. Esto repercute en 1) menor confusión y errores de medicación (duplicaciones, sobredosis, interacciones, contraindicaciones, hipersensibilidad, etc.), 2) Permite también utilizar fuentes de información independiente y analizar las publicaciones referentes a ese medicamento; 3) permite sustraerse (en parte) a los efectos promocionales de las marcas y utilizar solamente aquello que se conoce, 4) facilita el aprendizaje: Reduce el número de nombres/marcas a recordar y disminuye la confusión de la oferta. Actualmente existen alrededor de 1300 principios activos, con alrededor de 6000 nombres comerciales y unas 10000 presentaciones (los números en Francia son 1700, 6500, 11000). Reducir de 6000 a 1300 los nombres a recordar tiene un impacto obvio en las posibilidades de confusión.

B) Simplifica la actividad del médico y facilita un reparto eficaz de las tareas entre prescriptores y farmacéuticos. El médico decide y escribe, por ejemplo haloperidol 2 mg cada 8 horas durante 3 días y no necesita averiguar si tal o cual marca tienen tantos comprimidos de tal composición. El farmacéutico es quien debería realizar esta tarea. Para el farmacéutico le facilita la labor de tener "stocks" razonables y prácticos que mejoran muchas cosas como por ejemplo ahorrar al paciente visitas repetidas a por un medicamento que en ese momento no tiene.

C) Proporciona un lenguaje común internacional en atención primaria, especializada y farmacia comunitaria de todo el mundo. En los hospitales no están disponibles todas las marcas ni las marcas son las mismas en un país que en otro. La prescripción por DCI evita problemas de sustitución. En muchos domicilios no es raro ver varios medicamentos con el mismo principio activo pero de diferentes marcas ya que la prescripción sufrió cambios en su especialidad desde que el paciente pasó por el hospital, después por atención primaria y por último por la farmacia.

D) Promueve el uso de especialidades farmacéuticas genéricas (más baratas y de la misma calidad que el original).

E) Disminuye el coste de los medicamentos lo que mejora la eficiencia y mantiene la calidad de la prestación farmacéutica del sistema público de salud.

F) Facilita la comunicación entre sanitarios, cuidadores y pacientes.

### LIMITACIONES

Por razones físicas, culturales, psicológicas, religiosas, preferencias de olores, formas y colores, facilidad de manejo y otras, hay pacientes que prefieren unas formas farmacéuticas a otras o unas marcas a

otras o unas presentaciones a otras. Es importante conocer y tener en cuenta estas preferencias y en determinados casos, pueden impedir o dificultar la prescripción por DCI.

Por otra parte hay pacientes que deben evitar ciertos excipientes como sacarosa, alcohol, sodio, potasio, pueden ser alérgicos o intolerantes a alguno de ellos y en estos casos la prescripción por DCI no especifica suficientemente estos detalles por lo que lo más conveniente es especificar una especialidad farmacéutica que no presente estos inconvenientes. Es más, la utilización de un nombre que ha sido ya utilizado satisfactoriamente por el paciente puede facilitar la adherencia al tratamiento y la tranquilidad del paciente con respecto a él.

La bioequivalencia (equivalencia de las biodisponibilidades) está suficientemente asegurada mediante los estudios que se exigen para comercializar una EFG y los márgenes aceptados son menores que los derivados de la variabilidad interindividual en la respuesta. Por tanto, una estricta bioequivalencia, es rara vez necesaria para asegurar la ausencia de infra o sobre dosificaciones; sin embargo en medicamentos con rango terapéutico estrecho y toxicidad apreciable o en determinados pacientes de riesgo puede ser poco recomendable cambiar las especialidades. Aunque las comunicaciones de problemas clínicos tangibles por estos cambios son muy escasas, hay consenso general en que se deben evitar los cambios de especialidad y si son necesarios, se deben acompañar de una vigilancia cuidadosa y especial. Por otra parte, con ciertas formas farmacéuticas y vías de administración no resulta fácil demostrar bioequivalencia por los métodos clásicos (determinación de niveles plasmáticos) como en las formas de aplicación local (parches) o aerosoles dosificadores, o cuando requiera un aprendizaje específico como los inhaladores. Por último, los detractores de la prescripción por DCI aducen que en determinados pacientes muy ancianos o con alteraciones psiquiátricas o psicológicas cambios aparentemente triviales como, por ejemplo, el color de los comprimidos, pueden alterar su cumplimiento y sus expectativas sobre el medicamento.

En este sentido, reproducimos el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que establece que "no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos<sup>10</sup>:

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).

b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I, excepto cuando se administren por vía intravenosa: acenocumarol, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, metildigoxina, fenitoina, litio, teofilina, warfarina, levotiroxina.

c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II: Derivados de vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica, ácido acetohidroxámico, talidomida, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina, sertindol.

d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

Los anexos I y II son actualizados por la agencia española del medicamento y en los párrafos anteriores hemos reproducido el contenido de la última actualización según la orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre de 2007<sup>1</sup>.

## 6.- CRÍTICAS A LAS EFG

### CALIDAD Y PROCEDENCIA DEL PA

La materia prima utilizada para la fabricación de genéricos puede proceder de cualquier parte del mundo y éste ha sido un argumento empleado por los detractores de los genéricos aduciendo que no hay garantías de calidad de fabricación. Es pertinente recordar que, para ser autorizados, todos los medicamentos deben aportar pruebas referentes a su seguridad, eficacia y calidad de fabricación. Como hemos visto, la eficacia y la seguridad de las EFG sólo necesitan ser demostradas mediante idéntica composición y certificado de bioequivalencia. Respecto a la calidad, el laboratorio fabricante de genéricos debe aportar las mismas pruebas que para otros medicamentos, respecto a su formulación, elaboración, componentes, métodos analíticos y estabilidad. Los criterios de exigencia, son los mismos y la documentación necesaria superponible a otros medicamentos de marca, cumpliendo todos los estándares requeridos en Europa<sup>1</sup> (ver tabla 1).

**TABLA 1**

Aspectos de calidad evaluados en el expediente de un genérico (tomado de referencia 1)

| ASPECTO                                                    | EXIGENCIA FUNDAMENTAL                                                                                                                         | DOCUMENTACIÓN REQUERIDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición                                                | La formulación registrada debe ser igual a la utilizada en el estudio de bioequivalencia.                                                     | - Estudios de desarrollo farmacéutico.<br>- Características (1) del principio activo<br>- Justificación y función de excipientes y aditivos.<br>- Especificaciones del medicamento.<br>- Certificados analíticos de los lotes usados en el estudio de bioequivalencia. Tamaño de los lotes utilizados.                                                                  |
| Proceso de Fabricación                                     | Debe ser el mismo que el del lote utilizado en el estudio de bioequivalencia                                                                  | - Descripción del método de fabricación.<br>- Validación del proceso.<br>- Certificados analíticos, al menos tres lotes.                                                                                                                                                                                                                                                |
| Materias primas                                            | Conocer exactamente su proceso de fabricación, características FQ, perfil de impurezas y seguridad avalada                                    | - Certificado de Conformidad emitido por Ph. Eur. (2) o DMF(3) o<br>- Información completa en el dossier de registro.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Especificaciones y método de control de producto terminado | Debe demostrarse que todos los lotes se liberan de acuerdo con las especificaciones aprobadas y que los métodos de control son los adecuados. | - Descripción de la forma farmacéutica.<br>- Identificación de principio activo, colorantes y conservantes.<br>- Dosificación del principio activo y conservantes.<br>- Determinación de productos de degradación. - Ensayos farmacotécnicos.<br>- Ensayos de seguridad<br>- Descripción de los métodos de control.<br>- Material de referencia y validación analítica. |
| Estudios de estabilidad                                    | Garantizar que se mantiene la calidad durante todo el periodo de validez.                                                                     | - Estudios en condiciones forzadas.<br>- Estudios formales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

(1): físico-químicas. (2) Ph Eur.: Farmacopea Europea. (3) DMF: Drug Master File

### EXCIPIENTES DUDOSOS

Los detractores de las EFG aducen que un excipiente distinto puede modificar las características cinéticas de un principio activo e incorporar un grado mayor de variabilidad en lo que respecta a la equivalencia terapéutica y por tanto, no resultar intercambiable. Es cierto que no hay obligación expresa de utilizar los mismos excipientes en una EFG que en la especialidad de referencia. Sin embargo es importante aclarar que, la exigencia de bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad, asegura esta equivalencia terapéutica y que cualquier excipiente empleado debe ser seguro, bien conocido y autorizado.

Es cierto que hay pacientes que han mostrado problemas o intolerancia a determinados excipientes, pero éstos excipientes son igualmente probables sean especialidades de marca o EFG, y la obligatoriedad de declaración de determinados excipientes es común a ambos tipos de especialidades. Por tanto, ante pacientes que presentan estos problemas con excipientes, es necesario, en ambos casos, asegurarse de que la especialidad a prescribir no lo contiene; una vez identificada una especialidad que sea inocua en este paciente sigue siendo factible la utilización de una EFG pero la prescripción no se hará por DCI o EFG de forma general sino prescribiendo la EFG identificada como bien tolerada.

### BIOEQUIVALENCIA CON UN MARGEN "EXCESIVO" (20%)

La exigencia de bioequivalencia para una EFG específica, que los parámetros farmacocinéticos que definen la biodisponibilidad, no deben diferir del de la especialidad de referencia en más de un 20%. Este requisito ha sido mal interpretado y en ocasiones mal explicado por lo que muchos profesionales, consideran que un 20% de diferencia puede conllevar diferencias clínicas relevantes. La realidad es muy diferente, ya que dentro de ese 20% debe moverse el valor central más los intervalos de confianza del 90% lo que origina que en la práctica el valor medio rara vez exceda el 3-5% o dicho de otra forma la diferencia del 20% no tiene relevancia clínica ni justifica la afirmación de que los medicamentos genéricos son menos eficaces que los de marca. Para entenderlo de forma mas clara, explicamos cómo se realiza esta valoración de la bioequivalencia a través de estudios de biodisponibilidad<sup>1-5,12-14</sup>:

Los estudios de biodisponibilidad exigidos se realizan en un número de entre 12 y 36 voluntarios sanos, son aleatorizados y doble-ciego, generalmente cruzados<sup>1-5</sup>. Se administra una dosis única y se realizan sucesivas extracciones de sangre a los sujetos para medir los parámetros que nos darán su biodisponibilidad de acuerdo a unas pautas que están normalizadas y son comunes a todas las agencias reguladoras incluidas la europea (EMA) y la estadounidense (FDA). Estos parámetros que permiten comparar la biodisponibilidad (y por tanto la bioequivalencia) son (ver figura 1):

- **C<sub>max</sub>**: Concentración máxima en sangre que alcanza el principio activo tras la administración de una dosis.



- **Tmax:** Tiempo en el que se alcanza Cmax.
- **ABC:** Area bajo la curva concentración plasmática/tiempo tras la administración de una dosis. Cuantifica la cantidad de total de fármaco disponible en la sangre.

A continuación se calcula **el cociente entre las medias de ABC y Cmax** del genérico y del medicamento de referencia y el resultado se presenta, no como el valor en sí, sino de forma mas restrictiva, **como el intervalo de confianza en el percentil 90 (IC90%)** (es decir el intervalo que engloba el 90% de los valores posibles en una población) y **se consideran bioequivalentes aquellos medicamentos en los que, éste IC 90% está dentro de unos límites de 0,8-1,2**. Para que el IC90% se encuentre entre 0,8 y 1,2, la razón de las medias debe estar cerca de 1. En la práctica, diversos estudios realizados a partir de los datos procedentes de estudios de bioequivalencia muestran que esa diferencia incluso no suele superar el 4%<sup>14</sup>.

Es pertinente recordar que la variabilidad habitual en los parámetros farmacocinéticos, incluida el ABC, en voluntarios sanos, suele ser superior al 10-15%<sup>7</sup>, por lo que utilizar como criterio de decisión general el  $\pm 20\%$  del valor medio del ABC resulta un umbral muy restrictivo que fortalece el fundamento del ensayo y que permite detectar fácilmente la existencia de pequeñas variaciones en las ABC establecidas para los mismos individuos con las dos formulaciones del mismo fármaco<sup>14</sup>.

Los requerimientos a demostrar bioequivalencia no están específicamente diseñados para los genéricos. También son exigidos para demostrar equivalencia entre diferentes formulaciones de fármacos de marca, por ejemplo entre la formulación usada en los ensayos clínicos precomercialización y la posteriormente comercializada, en muchos casos diferente de aquella; o cuando se comercializa una nueva forma farmacéutica o dosificación. Es decir, que el famoso y mal entendido 20% también se aplica, por ejemplo, cuando de un medicamento de marca, hasta ahora en comprimidos, se comercializa una presentación en jarabe para demostrar que es bioequivalente con aquel<sup>14</sup>.

### *LOS GENÉRICOS "DISMINUYEN EL INTERÉS POR LA INVESTIGACIÓN"*

Cada vez hay más estudios que demuestran que, aunque la protección de patentes se ha incrementado durante los últimos 15 años, la tasa de innovaciones ha disminuido, con un aumento del número de medicamentos réplica que aportan poco o ningún nuevo beneficio terapéutico<sup>15,16</sup>. Un análisis de nuestro entorno muestra cómo los medicamentos que mas gasto suponen para nuestro sistema público (año 2003) no son auténticas innovaciones terapéuticas y en muchas ocasiones tienen ventajas no demostradas y riesgos inciertos e inadecuadamente estudiados<sup>17</sup>. Una investigación publicada en el 2001 por la revista *Prescrire International* concluyó que de los

2300 nuevos productos o nuevas indicaciones para productos existentes aprobados en Francia entre 1981 y 2000, sólo 74 (3%) suponían una ganancia terapéutica importante<sup>18</sup>. En Canadá, sólo un 5% de todos los nuevos medicamentos patentados se pueden catalogar como innovación, de acuerdo con un análisis publicado en *British Medical Journal*<sup>19</sup>. Menos del 10% de medicamentos biotecnológicos y antineoplásicos desarrollados a principios del presente siglo han demostrado ofrecer mejoría sustancial en cuanto a variables clínicas "duras"<sup>20,21</sup>. Según otra investigación de los institutos de salud de estados unidos entre 1989 y 2000, sólo el 24% de los productos comercializados en USA por la FDA, aportaban alguna ventaja clínica a los medicamentos ya existentes y en esta categoría hay que incluir medicamentos con un principio activo ya comercializado que representa alguna mejora galénica o de índole práctica (como cumplimiento terapéutico); Así, sólo el 15% de los medicamentos aprobados en ese periodo cumplía las dos condiciones para ser considerado una innovación: ser molécula nueva y obtener la categoría de « alta prioridad » en base a posibles ventajas clínicas<sup>22</sup>.

Por otra parte, es en países con gran tradición de genéricos (Alemania, UK, USA), donde se concentra precisamente la investigación. El factor clave de competitividad en el sector farmacéutico, y lo que marca la diferencia entre unas y otras empresas, es su capacidad de investigación y desarrollo de nuevas moléculas. La investigación es mayor y mas eficaz allí donde hay mas competitividad y, los medicamentos genéricos contribuyen a un mayor nivel de competitividad.

Por último, mencionar que las grandes multinacionales también tienen sus divisiones que se dedican a producción y venta de genéricos.

### **7.- LAS EFG Y LAS DCI EN EL SISTEMA PÚBLICO DE SALUD<sup>1,2,10,11,23</sup>**

La implantación de las EFG en España va ligada a un sistema de regulación de la financiación pública, sistema de precios de referencia (SPR) y la prescripción por EFG o por DCI conlleva una regulación sobre la intercambiabilidad y sustitución por parte de las oficinas de farmacia. Intentamos clarificar estos conceptos a continuación.

#### *PRECIO DE REFERENCIA*

Una vez que la Administración garantiza que existan alternativas de la misma calidad y bioequivalentes a los productos "innovadores", es decir, las EFG, establece que no está dispuesta a financiar más allá de la cuantía que estos productos requieran y a esta cuantía se le llama precio de referencia. Este precio se establece para todas las especialidades que contengan el mismo principio activo y para ello se crearon los conjuntos homogéneos, es decir el conjunto de especialidades que pueden considerarse "equivalentes farmacéuticos". Originalmente se exigía además, que para pertenecer a ese conjunto homogéneo, todas las especialidades debían haber demostrado la bioequivalencia con el producto original. Uno de los aspectos más

relevantes del nuevo sistema de precios de referencia de La Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios que entró en vigor en marzo del 2007, es la eliminación del requisito de la declaración de bioequivalencia previa a la inclusión de una especialidad en un "conjunto" (que, por este motivo, ha perdido la calificación de "homogéneo"). Así, a partir de la aprobación del Proyecto de Orden, los "conjuntos" estarán integrados por la totalidad de las presentaciones de especialidades financiadas que tengan el mismo principio activo e igual vía de administración, entre las que debe existir al menos una especialidad genérica y sin necesidad de que sean declaradas bioequivalentes. Las "formas farmacéuticas innovadoras" (innovaciones galénicas, es decir, formulaciones "retard" por ejemplo, véase mas adelante) quedan expresamente excluidas. Las especialidades que cumplan con la Bioequivalencia llevarán las siglas EQ.

Actualmente en cada conjunto están las especialidades que pueden considerarse "equivalentes farmacéuticos", sean originales, copias o EFG. Las EFG por su condición de tal, tienen que haber demostrado bioequivalencia.

### CONJUNTO HOMOGÉNEO

Es el constituido por todas las especialidades farmacéuticas con las misma composición en principio activo y dosis, misma forma farmacéutica, vía de administración y presentación que son calificadas de bioequivalentes y que están obligadas a someterse a un determinado precio marcado como de referencia. Como hemos dicho, en la actualidad, ya no es necesario cumplir con el requisito de bioequivalencia y actualmente no hablamos de conjuntos homogéneos sino de conjuntos. En cada uno habrá especialidades bioequivalentes (la original, las licencias y las EFG) y podría haber algunas no bioequivalentes (copias con nombre de fantasía y comercialización anterior a 1996); aparte de la rareza numérica de este supuesto, los defensores de los genéricos consideran improbable que en todo este tiempo no se hayan detectados posibles problemas que pudiera originar la no bioequivalencia real.

### MEDICAMENTO DE MENOR PRECIO

La nueva Ley de Garantías establece un "precio menor", no sólo para los medicamentos incluidos en un conjunto como ocurría en el anterior SPR, sino para todos los medicamentos comercializados. Este precio menor será el que tendrá en cuenta el farmacéutico a efectos de sustitución. Sanidad ha optado por fijar como precio de referencia el de los tres fármacos más baratos de cada grupo homogéneo, 'garantizando el abastecimiento del mercado'. Quedan excluidas las medicinas innovadoras y las no orales. El farmacéutico deberá sustituir la especialidad prescrita por el médico si es más cara que otra de las mismas características y el mismo grupo homogéneo; y cuando se produzca igualdad de precio entre un fármaco con marca comercial y un genérico deberá ser sustituido por éste último.

### SUSTITUCIÓN FARMACÉUTICA

La Ley de Garantías y URM y PS, en su artículo 93, establece:

La dispensación de productos afectados por el sistema de precios de referencia se realizará conforme a los siguientes criterios:

- Quando se prescriba una marca que forme parte de un conjunto y que tenga un precio igual o inferior al de referencia no procederá la sustitución.
- Quando se prescriba una marca que forme parte de un conjunto y que tenga un precio superior al de referencia, el farmacéutico deberá sustituirlo por el medicamento de menor precio, y en caso de igualdad de precio, por el medicamento genérico.
- Quando la prescripción se efectúe por principio activo sometido a precio de referencia, el farmacéutico dispensará el medicamento de menor precio y, en caso de igualdad de precio, un genérico.
- Quando la prescripción se efectúe por genérico EFG se dispensará el genérico de precio menor fijado
- Quando la prescripción se efectúe por genérico EFG con marca se dispensará el genérico prescrito

Es decir, que ahora hay tres formas de prescribir:

DCI: se dispensa un medicamento de precio "menor" y a igualdad, un genérico.

DCI + EFG: se dispensa el genérico con precio menor fijado.

Marca: se dispensa la marca prescrita si es < PR; si es > PR: como DCI.

### "INNOVACIÓN GALÉNICA"

La pérdida de la protección de patente que experimenta una marca original cuando prescribe esta protección, permite la elaboración de genéricos y obliga a la marca original a adaptarse al sistema de precios de referencia (la nueva ley le permite una integración gradual en tres años) y su integración en un conjunto con el mismo "precio menor". Una manera de evitar esto es modificar la especialidad de tal forma que no pueda considerarse un equivalente farmacéutico, por ejemplo, mediante un cambio en la formulación galénica: liberación controlada, liberación retardada, sistema "flas", etc. Esta modificación permite su exclusión del sistema de precios de referencia durante otros 5 años más, pasados los cuales, esta nueva especialidad quedará integrada en el conjunto correspondiente.

### 8.- CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS PARA LA PRÁCTICA

La prescripción por DCI o EFG tiene innegables ventajas prácticas, sanitarias, científicas y profesionales y además, puede disminuir el impacto económico de la prescripción farmacéutica en el sistema público de salud y en los pacientes. Los argumentos en su contra tienen escasa justificación, salvo en situaciones especiales que están adecuadamente contempladas en la legislación actual. Desde un punto de vista práctico sugerimos el siguiente esquema de prescripción:

Cuando un paciente tiene necesidad de un tratamiento puntual, de duración corta-media (infecciones, traumatismos, etc.) lo esencial es el principio activo y la posología y es la situación más clara para prescribir por DCI (o EFG) ya que permite al paciente comprender mejor como ha sido tratado y ser capaz de identificar la sustancia en otras situaciones de su vida o de la de sus allegados.

Cuando hay que instaurar un tratamiento de larga duración, la situación es similar a la anterior: el paciente no ha tomado previamente el medicamento y es posible elegir por DCI, escogiendo la forma farmacéutica preferida, verificando la ausencia de posibles reacciones indeseadas a excipientes, etc.; esto permite que paciente y cuidadores conozcan su tratamiento.

Por último, cuando se trata de renovar un tratamiento que ha sido satisfactorio y ha conseguido la relación beneficio/riesgo esperada, también se puede realizar la nueva prescripción en DCI pero argumentos cinéticos, psicológicos o prácticos pueden recomendar la prescripción de una determinada marca comercial.

Cuando se decida prescribir un medicamento con estrecho rango terapéutico o sujeto a formulaciones galénicas especiales, o cuando el paciente ha presentado problemas previos a excipientes, debe asegurarse que, se prescriba una EFG o se prescriba una marca, el paciente va a llevar siempre la misma especialidad y ésta, está desprovista del excipiente problemático.

#### Fuentes de financiación: no financiado

**Posibles conflictos de interés:** Carlos Rodríguez Moreno ha solicitado y recibido ayudas para viajes a congresos de los MIR de su servicio hospitalario, ha recibido honorarios por conferencias y cursos impartidos, ha recibido libros y suscripciones a revistas médicas a nombre de su servicio hospitalario y ha recibido regalos menores como material fungible de oficina (bolígrafos, cuadernos, calendarios, etc.). Todo esto de varias compañías farmacéuticas multinacionales con productos innovadores (GSK, MSD, Sanofi-Aventis, Pfizer y Menarini). No ha tenido ninguna relación con empresas dedicadas exclusivamente a la comercialización y venta de especialidades farmacéuticas genéricas ni tiene ningún otro conflicto de interés relacionado con éste u otro tema.

Carmen Durán Parrondo ha solicitado y recibido ayudas para viajes a congresos, ha recibido honorarios por conferencias y cursos impartidos, ha recibido libros y regalos menores como material fungible de oficina (bolígrafos, cuadernos, calendarios, etc.). Todo esto de varias compañías farmacéuticas multinacionales con productos innovadores (MSD, Sanofi-Aventis, Almirall, Abott, Pfizer y Menarini). No ha tenido ninguna relación con empresas dedicadas exclusivamente a la comercialización y venta de especialidades farmacéuticas genéricas

ni tiene ningún otro conflicto de interés relacionado con éste u otro tema.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Genéricos, claves para su conocimiento y comprensión. María del Mar Díez Rodríguez. Editores Médicos EDIMSA, Madrid 1999
- 2.- Moreno González A, Cuellar Rodríguez S, Díez Rodríguez M, García Arenillas M, Portolés Pérez A, Vargas Castrillón E, Raposo Simón C, Zaragoza García F. Genéricos 100 preguntas más frecuentes. Ed A Moreno González, Editores médicos SA EDIMSA, Madrid 2000
- 3.- EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for guidance: investigation of bioavailability and bioequivalence. 1991.
- 4.- EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (draft). December, 1998
- 5.- FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guía para la industria. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente, consideraciones generales en <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 6.- Bloor K, Freemantle N. Lessons from international experience in controlling pharmaceutical expenditure. II: influencing doctors. *BMJ* 1996; 312: 1525-7
- 7.- Anónimo La dénomination commune internationale (DCI): un outil au service du bon usage du médicament *Rev Prescrire* 2007; 27 (290): 881. <http://www.prescrire.org/cahiers/dossierDciSommaire.php>
- 8.- Anónimo: Europe et Médicament: les points-clés. La revue *Prescrire* 1er juin 2008 <http://www.prescrire.org/cahiers/dossierEuropeMedAccueil.php#haut>
- 9.- Nieves Martín Sobrino. La prescripción por principio activo en el ámbito autonómico. Sistema de precios máximos. En *Prescripción por principio activo: problemática y desafíos* pp 21-27 INESME [http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb-43811prod.nsf/70EBB745578E8EC9C1257173002EDA58/\\$FILE/INESME.pdf](http://www.farmaindustria.es/farmaweb/7pb-43811prod.nsf/70EBB745578E8EC9C1257173002EDA58/$FILE/INESME.pdf)
- 10.- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado (BOE), nº. 178, de 27 de julio de 2006, 28122-28165. [http://www.actualidadsanitaria.com/leyes/170706-Ley\\_Garantias\\_Uso\\_Racional.pdf](http://www.actualidadsanitaria.com/leyes/170706-Ley_Garantias_Uso_Racional.pdf)
- 11.- 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, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 239 de 5 octubre 2007, 40495. <http://www.actualidadsanitaria.com/leyes/Decreto%20medicamentos%20no%20sustitu.pdf>
- 12.- McLachlan AJ, Ramzan I, Milne RW. Frequently asked questions about generic medicines. *Aust Prescr* 2007; 30: 41-43
- 13.- Henney J. Review of generic Bioequivalence Studies. *JAMA* 1999; 281: 1995
- 14.- Domínguez-Gil Hurlé, A: Los medicamentos genéricos y el 20%. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6(5):266-7.
- 15.- International Society of Drug Bulletins. ISDB declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris: International Society of Drug Bulletins; 2001.
- 16.- Steven Morgan, Ruth Lopert, Devon Greyson. Toward a definition of pharmaceutical innovation. *Open Medicine*, 2008; 2. <http://www.open-medicine.ca/article/viewArticle/153/106>



- 17.- Anónimo: Gasto en medicamentos e innovación terapéutica. Butlletí Groc 2004; 17, n.º 4 y 5: 13-18
- 18.- Anónimo: A look back at 2000: overabundance and deregulation. Prescrire Int 2001;10(52):52-4.
- 19.- Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. BMJ 2005;331(7520):815-6.
- 20.- Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. BMJ 2002;325(7358):269-71.
- 21.- Joppi R, Bertele V, Garattini S. Disappointing biotech. BMJ 2005;331(7521): 895-7.
- 22.- National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation. NICHM foundation 2002 www.nihcm.org
- 23.- Arritxu Etxeberria Aguirre, Josune Iribar Sorazu, Carmela Mozo Avellanad. Actualización del sistema de precios de referencia. Farmacia Comarca Ekialde, Hoja Informativa nº 1 marzo 2007 <http://www.ekialde.net>

**DOBUPAL  
RETARD**  
VENLAFAXINA  
LA REMISIÓN ES LA SALIDA

estar con  
mis hijos  
¡lo mejor  
del día!

EFICACIA EN  
DEPRESIÓN

En depresión,  
usted puede marcar  
la diferencia.

- Dobupal Retard<sup>®</sup>, antidepresivo de acción dual: inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- Dobupal Retard<sup>®</sup>, tratamiento de elección en pacientes:
  - con depresión endógena<sup>(1)</sup>
  - con depresión recurrente<sup>(2,3)</sup>
  - con depresión resistente a ISRS<sup>(4,5)</sup>
  - depresivos somatizadores<sup>(6,7)</sup>

**10** AÑOS DE  
ÉXITO  
Evidencia  
Científica





**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Por cápsula: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Venlafaxina (DOE) (clorhidrato), 75 mg DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Venlafaxina (DOE) (clorhidrato), 150 mg Ver excipientes 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA** Cápsulas de liberación sostenida, para administración oral. 4. **DATOS CLÍNICOS** 4.1. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la depresión. Prevención de las recaídas del episodio depresivo y recurrencias de nuevos episodios. Trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. 4.2. Posología y forma de administración. Dosificación habitual La dosis habitual recomendada es de 75 mg al día, administrados en una sola dosis. Si, tras dos semanas de tratamiento, no se obtiene la mejoría clínica esperada, la dosis puede incrementarse a 150 mg al día, administrados en una sola dosis. Si se precisara, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 225 mg una vez al día. Los incrementos de dosis deberán efectuarse a intervalos de aproximadamente 2 semanas o más, pero no inferiores a 4 días. Prevención de recaídas / recurrencias de la depresión Normalmente, las dosis para la prevención de recaídas y recurrencias de la depresión son similares a las utilizadas durante el tratamiento inicial. Los pacientes deberían ser reevaluados para valorar el beneficio de la terapia a largo plazo. Forma de administración Se recomienda ingerir DOBUPAL Retard durante las comidas con un poco de líquido. La cápsula debe ingerirse entera. No dividir, aplastar, masticar o disolver la cápsula en agua. DOBUPAL Retard debe administrarse una vez al día, aproximadamente a la misma hora de la mañana o de la tarde. Los pacientes afectos de depresión que se encuentren actualmente en tratamiento con venlafaxina (en comprimido de liberación inmediata) a dosis terapéuticas pueden cambiarse a DOBUPAL Retard a la dosis equivalente más próxima (mg/día). No obstante, en algunos casos puede ser necesario el ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática debe reducirse la dosis de venlafaxina. En estos pacientes puede ser necesario iniciar el tratamiento con DOBUPAL comprimidos. En los pacientes cuyo índice de filtración glomerular (IFG) sea inferior a 30 ml/min debe reducirse la dosis en un 50%. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada debe reducirse la dosis un 50%. En pacientes con cuadros graves de insuficiencia hepática deben considerarse reducciones adicionales de la dosis. Pacientes de edad avanzada No se recomienda el ajuste de la dosis únicamente por razones de edad. Sin embargo, al igual que con otros antidepressivos, deberá administrarse con precaución, especialmente en los aumentos de dosis. Uso en pediatría No se ha establecido la inocuidad y eficacia del fármaco en pacientes de edades inferiores a 18 años y, por tanto, no se recomienda su empleo en este grupo de edad. Tratamiento de mantenimiento/continuación/prolongado Se deberá reevaluar periódicamente la utilidad del tratamiento a largo plazo con DOBUPAL Retard. Se acepta de manera general que los episodios agudos de depresión grave requieren varios meses, o aún más, de tratamiento farmacológico mantenido. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social sufren frecuentemente la enfermedad durante varios años y requieren tratamiento a largo plazo. DOBUPAL ha mostrado ser eficaz en el tratamiento a largo plazo (hasta 12 meses en la depresión y hasta 6 meses en el trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social). Suspensión del tratamiento Cuando se interrumpe el tratamiento con DOBUPAL Retard, se debe reducir la dosis gradualmente para minimizar el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.8 reacciones adversas). El periodo de reducción de dosis depende de la dosis de mantenimiento que se estaba administrando, de la duración del tratamiento y de la respuesta individual de cada paciente. A título orientativo, en pacientes tratados durante 6 semanas o más, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de dos semanas. 4.3. Contraindicaciones. DOBUPAL Retard (Venlafaxina) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o a alguno de los excipientes. El uso de DOBUPAL Retard está contraindicado durante el embarazo, debido al riesgo de aparición de reacciones de retirada en el recién nacido. No administrar durante la lactancia. No administrar a pacientes menores de 18 años. No administrar concomitantemente con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). El tratamiento con venlafaxina no debe iniciarse como mínimo, hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con IMAOs; este intervalo podría ser menor en el caso de IMAOs reversibles (ver información de prescripción del IMAO reversible). Venlafaxina debe interrumpirse como mínimo 7 días antes de iniciar tratamiento con cualquier IMAO. 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. Se recomienda controlar periódicamente la presión arterial en pacientes tratados con venlafaxina, dado que puede aumentar la presión arterial de forma dosis-dependiente. Venlafaxina puede aumentar la frecuencia cardíaca, especialmente cuando se administra a dosis elevadas, por lo que se deberá tener precaución en aquellos pacientes cuyas condiciones pueden verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina y deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. No obstante, en los estudios previos a la comercialización no se produjeron convulsiones durante la utilización de venlafaxina retard en el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social. Dado que venlafaxina puede producir midriasis, se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo cerrado. Al igual que con otros antidepressivos, se deberá usar venlafaxina con precaución, en pacientes con antecedentes de manía debido a que pueden aparecer cuadros de manía o hipomanía durante el tratamiento. No obstante, no hubo casos de manía o hipomanía en los estudios que utilizaron venlafaxina retard en el Trastorno de Ansiedad Generalizada. Durante el tratamiento con venlafaxina, puede aparecer hiponatremia y/o Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), normalmente en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Dado el riesgo de suicidio de los pacientes con depresión, se deberá prescribir inicialmente el envase con el número menor de comprimidos con la finalidad de reducir el riesgo de sobredosis. Se han descrito algunos casos de hemorragias de diferente localización con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este hecho debe tenerse en cuenta especialmente en aquellos pacientes que además estén recibiendo anticoagulantes, medicamentos que afecten la función plaquetaria (p. ej. antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, antiinflamatorios no esteroideos) o que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Asimismo, deberá tenerse especial precaución con los pacientes que presenten trastornos hemorrágicos. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso, ni en monoterapia ni en combinación con otros productos ya que en esta indicación no se ha demostrado su seguridad y eficacia. 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) Se han notificado reacciones adversas en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con un IMAO y seguidamente habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina y seguidamente empezaron tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo, hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroleptico maligno, convulsiones y muerte. Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico Basándose en el mecanismo de acción conocido de la venlafaxina y en su potencial de desencadenar un síndrome serotoninérgico, se recomienda precaución cuando se administre venlafaxina en combinación con fármacos que puedan afectar los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos tales como los triptanes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o litio. Indinavir Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la Cmax para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Warfarina Venlafaxina puede potenciar el efecto anticoagulante de warfarina. Etanol Al igual que con todos los fármacos que actúan sobre el SNC, se deberá advertir al paciente que evite el consumo de alcohol durante el tratamiento con venlafaxina. Haloperidol Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la Cmax, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante ya que será necesario disminuir la dosis de haloperidol. Cimetidina Cimetidina ha mostrado inhibir el efecto de primer paso hepático de venlafaxina. Es esperable que la actividad farmacológica de venlafaxina se vea ligeramente incrementada en la mayoría de los pacientes. En ancianos y en pacientes con disfunción hepática esta interacción puede ser más pronunciada. Imipramina Venlafaxina no alteró las farmacocinéticas de imipramina o 2-hidroxi-imipramina. Sin embargo, incrementó el AUC, Cmax y Cmin de desipramina alrededor de un 35%. El AUC para 2-hidroxi-imipramina duplicó su valor de 2,5 a 4,5. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes tratados con imipramina y venlafaxina de forma concomitante. Risperidona Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 32% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (suma de risperidona más 9-hidroxi-risperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Diazepam Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de diazepam. Litio Las farmacocinéticas de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina no se ven afectadas con la administración concomitante de litio. Venlafaxina a su vez no tiene efectos sobre la farmacocinética del litio (Ver también el apartado Fármacos con actividad sobre el sistema serotoninérgico). Fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas Venlafaxina no se une en elevada proporción a proteínas plasmáticas (27%); por ello no es esperable que la administración de venlafaxina a pacientes en tratamiento con fármacos de elevada unión a proteínas plasmáticas provoque un aumento de la concentración libre de estos fármacos. Inhibidores o inductores de los enzimas hepáticos La inducción o inhibición en los sistemas enzimáticos hepáticos puede afectar el metabolismo y la farmacocinética de DOBUPAL Retard (venlafaxina). Cuando se administra concomitantemente venlafaxina con un inhibidor de los enzimas hepáticos, es conveniente reducir la dosis de venlafaxina al mínimo eficaz. Triptófano La administración concomitante de DOBUPAL Retard (venlafaxina) y triptófano podría inducir una mayor incidencia de efectos secundarios relacionados con la 5-HT. No hay experiencia en cuanto al uso concomitante de venlafaxina con triptófano en pacientes deprimidos. Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450 Los estudios indican que venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. Venlafaxina no inhibió CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 in vitro. Tampoco se han hallado interacciones in vivo con los siguientes fármacos: alprazolam (CYP3A4), cafeína (CYP1A2), carbamazepina (CYP3A4) y diazepam (CYP3A4 y CYP2C19). 4.6. Embarazo y lactancia. Uso durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de empleo de venlafaxina durante el embarazo. Venlafaxina debe administrarse a mujeres embarazadas solo si el beneficio potencial supera al posible riesgo. Si se usa venlafaxina durante el embarazo o poco antes del parto, pueden aparecer reacciones de retirada en el recién nacido. Uso durante la lactancia Venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina se excretan en leche humana; por ello está contraindicada su administración durante la lactancia. Uso en pediatría La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas, por lo que su uso está contraindicado. 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque se ha comprobado en voluntarios sanos que DOBUPAL Retard (venlafaxina) no afecta la actividad psicomotora, cognoscitiva o el comportamiento complejo, los fármacos psicoactivos pueden deteriorar la facultad de juzgar, pensar o las habilidades motoras, por lo que los pacientes deben tener precaución al manejar maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles, debiendo ser advertidos de tal circunstancia. 4.8. Reacciones adversas. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes: Frecuentes: 1% Poco frecuentes: 0,1% y < 1% Raras: 0,01% y < 0,1% Muy raras: < 0,01%. Generales Frecuentes: Astenia, fatiga. Poco frecuentes: Reacción de fotosensibilización. Muy raras: Anafilaxis. Sistema Cardiovascular Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación. Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión postural, síncope, taquicardia. Muy raras: Prolongación del intervalo QT, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes). Sistema Digestivo Frecuentes: Disminución del apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Bruxismo. Sistema Hematológico/Linfático Poco frecuentes: Equimosis, sangrado de mucosas. Raras: Sangrados prolongados, trombocitopenia. Muy raras: Discrasias sanguíneas (incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia y pancytopenia). Sistema Metabólico/Nutricional Frecuentes: Hipercolesterolemia (especialmente tras la administración prolongada y a dosis elevadas), pérdida de peso. Poco frecuentes: Trastornos de la función hepática, hiponatremia, aumento de peso. Raras: Hepatitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Sistema Nervioso Frecuentes: Sueños anormales, disminución de la libido, mareos, sequedad de boca, hipertonia, insomnio, nerviosismo, parestesia, sedación, temblor. Poco frecuentes: Apatía, alucinaciones, mioclonía. Raras: Convulsiones, manía, síndrome neuroleptico maligno, síndrome serotoninérgico. Muy raras: Agitación, delirio. Sistema Respiratorio Frecuentes: Bostezos. Muy raras: Eosinofilia pulmonar. Piel y anejos Frecuentes: Sudoración. Poco frecuentes: Rash, alopecia. Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. Organos sensoriales Frecuentes: Anomalías en la acomodación, midriasis, trastornos visuales. Poco frecuentes: Percepción alterada del gusto. Sistema Urogenital Frecuentes: Eyaculación/orgasmo anormales (varones), anorgasmia, disfunción eréctil, afectación de la micción (en su mayoría retención). Poco frecuentes: Orgasmo anormal (mujeres), menorragia, retención urinaria. Con medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina se han descrito raramente hemorragias (equimosis, hemorragias ginecológicas, sangrado gastrointestinal y otros sangrados cutáneos o de mucosas, ver sección 4.4). La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la aparición de reacciones de retirada y por ello se recomienda disminuir gradualmente la dosis de venlafaxina y monitorizar al paciente. Se han comunicado las siguientes reacciones tras la interrupción brusca, la reducción de dosis o retirada del tratamiento: hipomanía, ansiedad, agitación, nerviosismo, confusión, insomnio u otros trastornos del sueño, fatiga, somnolencia, parestesia, mareos, vértigo, dolor de cabeza, sudoración, sequedad de boca, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos. La mayoría de las reacciones de retirada son moderadas y se resuelven sin necesidad de tratamiento. Aunque pueden aparecer reacciones de retirada al interrumpir el tratamiento, los datos clínicos y preclínicos disponibles no sugieren que venlafaxina origine dependencia. 4.9. Sobredosis. En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina en su mayoría en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Se han observado alteraciones electrocardiográficas (prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación del QRS), taquicardia sinusual y ventricular, bradicardia, hipotensión, alteración del nivel de consciencia (oscilando desde la somnolencia al coma), convulsiones y muerte. Tratamiento de la sobredosis Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomáticas; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción de la emesis cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del fármaco. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antidotos específicos para venlafaxina. 6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1. Lista de excipientes. Celulosa microcristalina Etilcelulosa Hidroxipropilmetilcelulosa Componentes de la cápsula: óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172), dióxido de titanio (E-171), gelatina y tinta (éste último sólo en Dobupal Retard 150 mg Cápsulas). 6.2. Incompatibilidades. No aplicable 6.3. Periodo de validez. 2 años 6.4. Precauciones especiales de conservación. Almacenar a temperatura ambiente, en lugar seco. 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente. Las cápsulas van envasadas en blísters de PVC-ACLAR/Aluminio. El contenido de los envases es: DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: Blísters de 30 cápsulas DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: Blísters de 30 cápsulas 6.6. Instrucciones de uso/manipulación. Las cápsulas de DOBUPAL Retard deben ingerirse durante las comidas con un poco de líquido. 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN ALMIRALL PRODESFARMA, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: 62.420 DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: 62.421 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN DOBUPAL Retard 75 mg Cápsulas: 22 de Abril de 1999 DOBUPAL Retard 150 mg Cápsulas: 22 de abril de 1999 10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Marzo de 2003 Mod. FT.08.1 (04/03/03). 11. Presentación y PVP: DOBUPAL Retard 75 mg 30 cápsulas: 38,00€ PVP IVA 4%. DOBUPAL Retard 150 mg 30 cápsulas: 62,5€ PVP IVA 4%. Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. 12. FECHA ELABORACIÓN MATERIAL: JUNIO 2006. Almirall es una marca registrada de Almirall Prodesfarma, S.A.

**Bibliografía:** (1) Lecrubier Y. Clinical utility of venlafaxine in comparison with other antidepressants. Int Clin Psychopharmacol. 1995 Mar; 10 Suppl 2:29-35. (2) Montgomery SA et al. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. J Clin Psychiatry 2004; 65:328-336. (3) Nadia Kunz et al. Venlafaxine to prevent Recurrent MDD. P025-11, IFMAD, Montecarlo 2000. (4) Kelsey JE. Clinical perspective on achieving and maintaining remission in depression. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 26:16-21. (5) Gutierrez MA, Stimmel GI, Aiso JY. Venlafaxine: A 2003 Update. Clinical Therapeutics. 2003; 25(8):2138-2154. (6) Kaplan EM. Efficacy of venlafaxine in patients with major depressive disorder who have unsustained or no response to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, uncontrolled study. Clinical Therapeutics 2002; 24 (7): 1194-2000. (7) M.-F. POIRIER and P. BOYER. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY (1999), 175, 12-16. (8) Ticknor CB. Pharmacological considerations in treating depression: a patient-centered approach. Journal of Managed Care Pharmacy. 2004;10(2(suppl-a)):58-15 (9) Entsuah R, Zhang J. Remission of depressive symptoms in patients treated with venlafaxine or SSRIs. Poster presented at the World Congress of Women's Mental Health; March 17-20, 2004; Washington, DC. (10) Fichta técnica. (11) Barcia D, Agüera L, Ayuso JL, Baca E, Gutierrez Fraile M, Carrasco JL. Objetivo Remisión. El tratamiento efectivo de la Depresión. Madrid: Aula Médica 2001. (12) Bernardo M. Venlafaxinaretard: perfil de seguridad y adherencia terapéutica en el tratamiento de la Depresión. Actas Esp Psiquiatría 2000; 28 (Suppl. 1): 28-33. (13) Salinas E., for de venlafaxine XR 367 study group. Once-daily venlafaxine XR versus paroxetine in outpatients with major depression. ECNP Congress, Paris 1998. (14) G.M. McPartlin, A. Reynolds, C. Anderson, J. Casoy. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. Primary Care Psychiatry 1998;127-132. (15) Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of never generation antidepressants: SSRIs, venlafaxine, nefazodone, bupropion, and mirtazapine. Ann Clin Psychiatry. 2002 Sep; 14 (3): 175-82. Review.

Los datos personales necesarios para poderle entregar este material promocional están recogidos en un fichero cuyo responsable es Almirall Prodesfarma, S.A., que los utilizará para la gestión comercial únicamente interna. Usted puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición simplemente escribiendo a Almirall Prodesfarma, S.A., Ronda General Mitre, 151. 08022-Barcelona.