

## Nuevos principios activos: Revisión 2001 (2ª parte)

Cuesta Terán MT \*  
Martínez de la Gándara M \*\*

Este es el undécimo año que se publica la recopilación anual de los nuevos medicamentos autorizados en España. En el presente número se evalúan el resto de principios activos autorizados durante 2001, completando las evaluaciones individuales que no se publicaron en el volumen anterior.

Todos ellos se encuentran en las Especialidades Farmacéuticas (E.F) con autorización de comercialización otorgada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y la Agencia Española del Medicamento en 2001, algunas de las cuales saldrán al mercado durante 2002.

Como en otras ocasiones, recordamos a nuestros lectores que las *evaluaciones* de los nuevos medicamentos se basan en la evidencia científica publicada en el *momento de su autorización* estableciendo su potencial terapéutico en base a los ensayos clínicos comparativos con fármacos ya autorizados. Una vez puestos en el mercado pueden publicarse otros estudios comparativos así como notificarse reacciones adversas no conocidas, lo que hacen completar el conocimiento del mismo y consolidar su verdadero lugar en la terapéutica. Por ello éstas evaluaciones sólo son *orientativas* y con limitaciones al estar realizadas en base a los estudios del dossier de registro. Por otro lado, las revisiones de las patologías más prevalentes en atención primaria que publicamos en la primera sección de la revista, pueden ayudar a actualizar el conocimiento de los nuevos fármacos para poder establecer su papel real en la terapéutica.

En 2001 se han autorizado **1.082 especialidades farmacéuticas** (que corresponden a 1.551 formatos) y de las cuales hay:

E.F. Uso Hospitalario.....	126 (182 formatos)
E.F. Diagnostico Hospitalario....	84 ( 96 formatos)
E.F. Publicitarias.....	99 (152 formatos)
E.F. con Receta Médica.....	774 (1.155 formatos)

(1) En todas las evaluaciones se han utilizado las *Fichas Técnicas* de las especialidades autorizadas por la EMEA o por la Agencia Española del Medicamento del Mº de Sanidad y Consumo. También se han tenido en cuenta los EPAR (*Informe Europeo Público de Evaluación*) emitidos por el Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento en el caso de los autorizados por procedimiento centralizado o los

Este último año se han registrado **33 nuevos principios activos**<sup>1</sup> contenidos en 74 E.F (39 marcas comerciales), que incluyen 86 formatos (1).

Según los criterios fijados de «Potencial Terapéutico» (Tabla I) al comparar los nuevos medicamentos con los existentes en España en el momento de su autorización, se han clasificado:

A* : Novedad terapéutica excepcional .....	1
A : Importante mejora terapéutica.....	2
B : Modesta mejora terapéutica.....	16
C : Nula o muy pequeña mejora terapéutica..	10
D : Sin calificación.....	4

Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos (Tabla II) el más numeroso ha sido el grupo **V** (Varios) con 9 principios activos muchos de ellos utilizados en medios diagnósticos, el grupo **J** (Antiinfecciosos) con 5 principios activos que casi todos han representado una ligera novedad terapéutica y varios grupos con 3 fármacos: **G** (Genitourinario), **L** (Antineoplásicos) y **N** (Sistema Nervioso Central) de entre los cuales el que ha representado más avance ha sido el grupo L con principios activos como: verteporfina, capecitabina y peginterferon  $\alpha$ -2b.

Si se observan por el GRADO DE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA, se destaca el grupo de «*Antiinfecciosos*» en el que están *linezolid*, primer representante de una nueva clase de antibióticos (oxazolidinonas) que representa una alternativa en infecciones por estafilococos y enterococos resistentes, la *atovacuna* como otra nueva alternativa a la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la *vacuna antimeningocócica* para niños hasta 2 años de edad, que supone un gran avance en la prevención de meningitis por *Streptococcus pneumoniae* que hasta ahora no contaba con protección en niños pequeños.

El segundo grupo con más novedades es el de «*Antineoplásicos*» que reiteradamente ocupa los primeros lugares en los últimos años. Cabe señalar: la *verte-*

Informes de Evaluación elaborados por la Agencia Española del Medicamento para las especialidades autorizadas por procedimiento nacional.

(\*) Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios.

(\*\*) Agencia Española del Medicamento.  
Mº Sanidad y Consumo. Madrid.

**TABLA I**  
**CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO (\*)**

<p><b>A(*): NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL</b></p> <p>El nuevo medicamento supone un tratamiento o diagnóstico eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o diagnosticada adecuadamente con ningún medicamento existente.</p>
<p><b>A: IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA</b></p> <p>El nuevo medicamento proporciona una mejora evidente, bien en cuanto eficacia o a seguridad, de una enfermedad para la que existía ya tratamiento disponible. También incluye alternativas terapéuticas útiles en grupos especiales de enfermos que padecen una patología para la que ya existía tratamiento.</p>
<p><b>B: MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA</b></p> <p>El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles en el mercado (menos reacciones adversas, menor coste del tratamiento, mas cómodo para el paciente, útil en pacientes concretos, etc.).</p>
<p><b>C: NULA O MUY PEQUEÑA MEJORA TERAPÉUTICA</b></p> <p>El nuevo medicamento no está relacionado estructuralmente con ningún fármaco existente (es una nueva entidad farmacológica), pero no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otros fármacos alternativos en la enfermedad para la que está indicado. El nuevo medicamento es similar a uno o mas fármacos ya disponibles en el mercado.</p>
<p><b>D: SIN CALIFICACION</b></p> <p>Del nuevo medicamento existe poca información para poder establecer una conclusión significativa. El nuevo fármaco no es comparable con ningún otro (p.e.: radiofármacos, m.contraste o de diagnóstico, etc.) o va dirigido a sectores muy especializados por lo que no va a tener repercusión en la prescripción de Atención Primaria.</p>

(\*) Esta clasificación se adapta a la establecida por la FDA hasta finales de 1991 y se ha modificado ligeramente introduciendo una nueva categoría (D).

*porfina* (derivado porfirínico) para terapia fotodinámica que supone el primer tratamiento eficaz para la degeneración macular y el *peginterferon α-2b* con la comodidad de su administración única semanal en la hepatitis C.

Relacionado con la inmunoterapia, se encuentra el grupo de «*Inmunosupresores*» destacándose el *etanercept*. Este principio activo es el segundo inhibidor del factor de necrosis tumoral junto con *infiximab*, que constituye un nuevo abordaje terapéutico en la artritis reumatoide refractaria a otros antirreumáticos modificadores de la enfermedad; sin embargo, la gravedad de sus reacciones adversas (infecciones graves, discrasias sanguíneas) ha obligado a establecer restricciones urgentes de uso en relación a su seguridad, por ello, el tiempo dirá el papel real de esta nueva terapia inmunosupresora.

**ATOVACUONA**

**WELLVONE** 750 mg/ 5 ml 226 ml susp.oral PVP: 437,65 € Glaxo Wellcome, S.A.

Con receta médica. Aportación 40%.  
Grupo terapéutico: P01C.  
Potencial terapéutico: **B**.

La *atovacuona* es un principio activo antiprotozoario nuevo en nuestro país, pero que presenta una amplia experiencia clínica postcomercialización, ya que se encuentra autorizado desde hace bastantes años

en otros países europeos y Estados Unidos. Presenta una estructura de hidroxinaftoquinona.

Se encuentra indicado en el tratamiento agudo de la neumonía leve-moderada producida por *Pneumocystis carinii* (PCP) en pacientes que no toleran el cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol).

Presenta un espectro amplio con un mecanismo de acción novedoso por lo que representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de enfermedades protozoarias. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción para el *Pneumocystis carinii*, se ha visto que interfiere en el transporte de electrones en la mitocondria del protozoo a nivel del citocromo bc-1 (complejo III) que se traduce en una inhibición de la síntesis de ATP y ácidos nucleicos y como consecuencia muerte celular.

Se ha autorizado en la forma de suspensión, ya que se ha visto que en esta formulación presenta una mayor biodisponibilidad oral que los comprimidos, la cual también aumenta al administrarse junto con los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es muy alta (99,9%), no se metaboliza excretándose inalterada en heces, siendo su semivida de eliminación de 2-3 días.

La dosis recomendada es de 750 mg dos veces al día, administrados junto a alimentos durante un periodo de 21 días.

Su eficacia y seguridad se encuentra demostrada con una amplia experiencia clínica postcomerciali-

**TABLA II**  
**GRUPO Y POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS**  
**«NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUTORIZADOS EN 2001»**

GRUPO TERAPÉUTICO	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	POTENCIAL TERAPÉUTICO
* A (Digestivo/Metabolismo)	LEVOSULPIRIDA	25 mg comp.	C
	NATEGLINIDA	60, 80 y 180 mg comp.	C
	ROSIGLITAZONA <sup>(1)</sup>	4 y 8 mg comp.	B
	SIBUTRAMINA <sup>(4)</sup>	10 y 15 mg comp.	C
* B (Sangre/Org.hematopoyéticos)	DARBEPOETINA ALFA <sup>(2)</sup>	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 y 300 mg jer	B
	TENECTEPLASA <sup>(2)</sup>	8 y 10 mil U iny	C
* C (Cardiovascular)	BARNIDIPINO	10 y 20 mg comp.	C
* G (Genitourinario y Horm. sexuales)	APOMORFINA <sup>(4)</sup>	2 y 3 mg comp	C
	ETONOGESTREL <sup>(1,4)</sup>	68 mg implante	B
	LUTROPINA ALFA <sup>(1)</sup>	75 UI iny	D
* J (Antiinfecciosos)	AMPRENAVIR <sup>(2)</sup>	50 y 150 mg caps 15 mg/ml sol oral	C
	LINEZOLID <sup>(2)</sup>	20 mg susp oral 2 mg bol.perf.IV 600 mg comp	B
	LOPINAVIR <sup>(2)</sup> (+Ritonavir)	caps. sol. oral	B
	PNEUMOCOCO <sup>(5)</sup> (antígenos polisacáridos capsulares)	0,5 ml vial	A*
	TELITROMICINA	400 mg comp	B
* L (Antineoplásicos)	CAPECITABINA <sup>(1)</sup>	150 y 500 mg comp	B
	PEGINTERFERON ALFA-2b <sup>(1,3)</sup>	50, 80, 100 y 120 mcg vial	B
	VERTEPORFINA <sup>(1,3)</sup>	15 mg vial	A
* M (Ap. Locomotor)	DEXIBUPROFENO	300 y 400 mg comp	C
	TOXINA BOTULÍNICA TIPO B <sup>(2)</sup>	5000 U/ml vial	B
* N (Sistema Nervioso Central)	GALANTAMINA <sup>(1)</sup>	4, 8, 12 mg comp 4 mg sol.oral	C
	LEVETIRACETAM	500 mg comp	C
	OXCARBAZEPINA	300 y 600 mg comp	B
* P (Antiparasitarios)	ATOVACUONA	750 mg/5 ml susp.oral	B
* V (Varios)	AZUFRE HEXAFLUORURO <sup>(2)</sup>	8 UL/ml iny	B
	DEFERIPRONA <sup>(2)</sup>	500 mg comp	D
	DEPREOTIDA <sup>(2)</sup>	47 mcg vial	D
	ETANERCEPT <sup>(2)</sup>	25 mg iny	B
	GADOBUTROL	1Mmol/ml sol.iny	D
	IOFLUPANO <sup>(2)</sup>	74 mbq vial	A
	RASBURICASA <sup>(2)</sup>	1,5 mg iny	B
	SIROLIMUS <sup>(1)</sup>	1y 2 mg sobres 5 mg sol.oral	B
ZOLEDRONICO <sup>(2)</sup>	4 mg vial	B	

(1) = Especialidades de Diagnóstico Hospitalario. (2) = Especialidades de Uso Hospitalario. (3) = Dispensación sólo en hospitales.  
(4) = No financiado por el SNS. (5) = Cupón precinto diferenciado.

zación en otros países, pudiendo destacarse dos estudios comparativos:

- Con cotrimoxazol: ensayo multicéntrico, randomizado y doble-ciego realizado en 322 pacientes con SIDA y PCP tratados con atovacuona (ATV) 750 mg o cotrimoxazol (CTS) 1600/320 mg, tres veces al día durante 21 días. A las 4 semanas de finalizar el tratamiento la tasa de respuesta fue ligeramente superior en el grupo tratado con CTS (64%) vs al grupo tratado con ATV (62%), aunque también fue superior el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas (CTS: 20% vs ATV: 7%).
- Con pentamidina IV: ensayo multicéntrico, randomizado y abierto con 135 pacientes con SIDA y PCP tratados con atovacuona (ATV) 750 mg tres veces al día o pentamidina (PTM) 3-4 mg/kg una vez al día, durante 21 días. A las 4 semanas de finalizar el tratamiento la tasa de respuesta fue superior en el grupo tratado con ATV (57%) vs al grupo tratado con PTM (40%), siendo muy superior el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por reacciones adversas en el grupo tratado con pentamidina (PTM: 36% vs ATV: 4%).

Entre sus reacciones adversas se citan como más frecuentes: náuseas/vómitos, erupciones cutáneas, diarrea, fiebre e incremento de las enzimas hepáticas.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, no recomendándose su uso por falta de datos en caso de embarazo, lactancia, ancianos y niños.

La concentración de atovacuona disminuye al administrarse conjuntamente con rifampicina, rifabutin, tetraciclina y metoclopramida, así como con otros fármacos como paracetamol, benzodiazepinas, opiáceos, cefalosporinas, antidiarreicos, laxantes y aciclovir. Con los antirretrovirales se ha visto interacción con la asociación de zidovudina+didanosina y con idinavir.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Atovacuona <sup>(*)</sup>	750mg/12h	15,91
Trimetoprima+Sulfametoxazol, iv	25/5 mg/kg/6h <sup>(**)</sup>	5,06
Pentamidina, iv	4 mg/kg/día <sup>(**)</sup>	11,42 <sup>(***)</sup>

(\*)= Tratamiento de 21 días. Con el cotrimoxazol y pentamidina la duración del tratamiento es sólo de 14 días.

(\*\*)= Para peso corporal medio de 70 kg.

(\*\*\*)= PVL.

## CONCLUSIONES

La atovacuona es un principio activo de amplia experiencia clínica en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA y es el primer representante de un nuevo grupo químico de antiprotozoarios. Su eficacia es similar al tratamiento estándar presentando ventajas respecto a la misma en términos de vía de administración (oral vs intravenosa) y mejor tolerancia (menor tasa de abandono de tratamiento por reacciones adversas), que le hace ser una alternativa en pacientes que no toleren el tratamiento estándar (1, 3-5).

### DARBEPOETINA ALFA

ARANESP	10 mcg	4 jer. 0,4 ml	PVL: 73,70 €	Amgen, S.A.
	15 mcg	4 jer. 0,375 ml	PVL: 109,32 €	
	20 mcg	4 jer. 0,5 ml	PVL: 144,93 €	
	30 mcg	4 jer. 0,3 ml	PVL: 215,31 €	
	40 mcg	4 jer. 0,4 ml	PVL: 286,30 €	
	50 mcg	4 jer. 0,5 ml	PVL: 356,91 €	
	60 mcg	4 jer. 0,3 ml	PVL: 428,11 €	
	80 mcg	4 jer. 0,4 ml	PVL: 570,05 €	
	100 mcg	4 jer. 0,5 ml	PVL: 711,60 €	
	150 mcg	4 jer. 0,3 ml	PVL: 1063,79 €	
	300 mcg	4 jer. 0,6 ml	PVL: 530,09 €	

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: B0XA.

Potencial terapéutico: **B**.

La darbepoetina- $\alpha$  es una nueva proteína estimulante de la eritropoyesis que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento centralizado. Su estructura es análoga a la eritropoyetina humana recombinante (epoetina- $\alpha$ ) con la diferencia de estar hiperglucosilada con un mayor contenido en ácido siálico, que la hace eliminarse más lentamente presentando una semivida más prolongada.

Se encuentra indicada en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica en adultos y niños mayores de 11 años.

Actúa como la eritropoyetina humana (endógena o recombinante) uniéndose de forma esopécífica al receptor de la eritropoyetina de las células progenitoras eritroides de la médula ósea estimulando la eritropoyesis y favoreciéndose la producción/diferenciación de eritrocitos.

En pacientes con insuficiencia renal no se acumula, alcanzándose la  $C_{m\acute{a}x}$  a las 30-50 horas de su administración subcutánea, con una biodisponibilidad del 37%. Se cree que se metaboliza a nivel hepático con escasa eliminación renal. Su semivida de eliminación es de 21 horas en administración intravenosa (IV) y de

49 horas en administración subcutánea (SC), siendo 2-3 veces más prolongada que la epoetina- $\alpha$ .

La dosis inicial es de 0,45 mcg/kg/semana en administración única vía IV o SC (esta última se prefiere en los no dializados), pudiendo aumentar en un 25% a las 4 semanas de iniciar el tratamiento en caso de no obtenerse los niveles adecuados de hemoglobina (11-14 g/dl) o cuando ha aumentado menos de 1 g/dl.

La eficacia y seguridad de la *darbepoetina- $\alpha$*  en la anemia por insuficiencia renal (vía IV o SC) ha sido comparada con la epoetina- $\alpha$  tanto en pacientes dializados como no dializados, en varios ensayos clínicos en fase III, multicéntricos y randomizados, doble-ciego o abiertos, con una duración de 20-24-52 semanas. En ellos la principal variable de eficacia fue el porcentaje de pacientes que incrementaron el nivel de hemoglobina 1 g/dl a las 4 semanas de iniciar el tratamiento, sin sobrepasar los niveles de 11-13 g/dl. Los resultados fueron similares tanto en términos de eficacia como de tolerancia.

Entre sus reacciones adversas destacan por su importancia: la hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares (trombosis vascular e infarto miocárdico); por vía subcutánea ha aparecido dolor de cabeza o dolor en lugar de la inyección.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad e hipertensión no controlada, aconsejándose no utilizar en embarazo ni lactancia, hasta que no haya más información al respecto.

Se debe utilizar con precaución en caso de alteraciones hepáticas, anemia falciforme y epilepsia.

COSTE TRATAMIENTO /SEMANA (*)	Dosis (**)	Euros
Darbepoetina $\alpha$	0,45 mcg/kg/semana	71,58
Epoetina $\alpha$	50 UI/kg/3 veces semana	106,90
Epoetina $\beta$	20 UI/kg/3 veces semana	41,99

(\*)= PVL.

(\*\*)= Según peso corporal medio 70 kg.

## CONCLUSIONES

La *darbepoetina- $\alpha$*  presenta una eficacia demostrada y comparable a su análogo estructural, la epoetina  $\alpha$ , en el tratamiento de la anemia por insuficiencia renal, con la ventaja de eliminación más lenta lo que permite una única administración semanal a dife-

rencia de las 3 semanales de la epoetina; además es más barata que esta última (1,2,6,7).

## ETONOGESTREL

**IMPLANON** implante subcutáneo de 68 mg PVP: 162,09 € Organon,S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. No financiado por el S.N.S.  
Grupo terapéutico: G03A3.

Potencial terapéutico: **B**.

El *etonogestrel*, es un metabolito activo del progestágeno desogestrel que actúa al inhibir la ovulación, incrementando la viscosidad del moco cervical y dificultando la implantación por inhibición de la proliferación endometrial.

Se ha autorizado para la indicación de anticonceptivo hormonal con progestágeno solo, comercializándose en forma de implante de 68 mg que libera alrededor de 40 mcg/día y puede permanecer bajo la piel hasta un máximo de 3 años, aunque se puede retirar en cualquier momento. La inserción es subcutánea, por un médico familiarizado con el procedimiento, en la parte superior e interna del brazo.

Los estudios realizados han evaluado un total de 4.356 mujeres/año con una duración de dos años, siendo los fármacos de referencia Norplant<sup>®</sup>, (implante anticonceptivo de levonorgestrel autorizado en Gran Bretaña y actualmente retirado) y Depo Provera<sup>®</sup> (medroxiprogesterona acetato). No obstante, muchos ensayos no han sido publicados en su totalidad y los datos han sido obtenidos a partir de meta-análisis y revisiones. Implanon<sup>®</sup> se mostró eficaz, siendo su inserción y extracción más fácil que con Norplant<sup>®</sup>.

Los efectos adversos, al igual que con otros anticonceptivos que contienen progestágenos, son irregularidades menstruales, ganancia de peso, acné y dolor de cabeza, entre otros.

Las alternativas financiadas en España para anticoncepción son anticonceptivos combinados orales (Ovoplex 30/1501<sup>®</sup>, Diane diario<sup>®</sup>) o parenterales (Topasel<sup>®</sup>), anticonceptivos con progestágeno sólo oral (Cerazet<sup>®</sup> o minipíldora) o parenteral (Depo Provera<sup>®</sup>) y dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>). Al igual que los otros anticonceptivos a largo plazo con progestágeno solo, el implante de *etonogestrel* será de elección en mujeres que requieran anticoncepción a largo plazo y que no puedan utilizar estrógenos o en las que el cumplimiento sea problemático, también en aquellas que muestren preferencia por la vía subcutánea de administración.

COSTE TRATAMIENTO /AÑO	Dosis	Euros
Etonogestrel, implante (Implanon®)	68 mg / implante hasta 3 años	54,03
Levonorgestrel, DIU (Mirena®)	52 mg / DIU hasta 5 años	33,71
Medroxiprogesterona inyectable (Depo Progevera®)	150 mg / vial IM cada tres meses	10,20

### CONCLUSIONES

El *etonogestrel* en forma de implante subcutáneo constituye, con los datos disponibles hasta la fecha, una alternativa de anticoncepción a largo plazo eficaz y en general, bien tolerada que será de utilidad en aquellas mujeres en las que el cumplimiento sea problemático (8-10,15).

### LEVOSULPIRIDA

<b>PAUSEDAL</b>	25 mg	30 comp	PVP: 6,91 €	Alter, S.A.
		60 comp	PVP: 12,64 €	
<b>SULKINE</b>	25 mg	30 comp	PVP: 6,91 €	Zambon, S.A.
		60 comp	PVP: 12,64 €	

Con receta médica. Aportación: 40%.  
Grupo terapéutico: A04A2.  
Potencial terapéutico: C.

La *levosulpirida* es un nuevo antagonista de los receptores dopaminérgicos que están implicados en diferentes acciones orgánicas, por lo que presenta diferentes propiedades: antipsicóticas, antidepresivas, antieméticas y antidispépsicas. Este fármaco aunque es de reciente introducción en nuestro país, lleva ya muchos años en el mercado de otros países (p.e. Italia) donde presenta otras indicaciones autorizadas. Es el enantiómero *levo* de la *sulpirida*, un neuroléptico con estructura de benzamida sustituida.

A bajas dosis actúa preferentemente sobre la pared gastrointestinal con efecto antidispéptico y a altas dosis atraviesa la barrera hematoencefálica actuando sobre el SNC con efecto neuroléptico.

La indicación autorizada es en el tratamiento de la dispepsia funcional tipo dismotilidad en pacientes que no han respondido a las medidas higiénico-sanitarias.

Actúa selectivamente sobre los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina de la pared gastrointestinal bloqueándolos, favoreciéndose la motilidad, tránsito y vaciado gastrointestinal. También se ha visto que presenta una acción agonista sobre los receptores 5HT<sub>4</sub> de serotonina a nivel gástrico con efecto procinético.

Se absorbe lentamente a través del tracto gastrointestinal alcanzando la C<sub>máx</sub> a las 3 horas de su administración oral, con una biodisponibilidad del 30%. No se metaboliza, excretándose principalmente por orina, con una semivida de eliminación de una 4 horas.

La dosis es de 25 mg cada ocho horas y separada de las comidas, durante 4-8 semanas, en función del alivio y remisión del cuadro clínico. No está indicado en niños, no necesitándose ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática.

Aunque el dossier clínico incluye muchos ensayos clínicos para varias indicaciones (depresión, esquizofrenia, trastornos somatoformes, cefaleas, vértigo, náuseas y vómito) éstas no se han autorizado por considerarse dichos estudios poco concluyentes y, sólo en el caso de la dispepsia orgánica y/o funcional se ha considerado un único estudio válido que ha llevado a la autorización de esta indicación, aunque su forma racémica no la presenta (*sulpirida*) siempre y cuando se realice un balance beneficio/riesgo.

Este estudio fue multicéntrico, doble-ciego y controlado con placebo en el que se incluyó un total de 1298 pacientes con dispepsia funcional tratados con *levosulpirida* (25 mg, 3 veces/día), domperidona (10 mg, 3 veces/día) o metoclopramida (10 mg, 3 veces/día) durante 4 semanas. La principal variable de eficacia fue la mejora de la sintomatología así como el vaciado gástrico y de la vesícula biliar. En este estudio la eficacia y la tolerancia fue ligeramente superior en el grupo tratado con *levosulpirida* vs a los otros dos fármacos, pero no fue clínicamente significativa. También hay pequeños estudios comparativos con otros fármacos (*cisaprida*, *cleboprida* y *sulpirida*) en un número escaso de pacientes que no son concluyentes, sin embargo la eficacia fue similar.

Entre sus reacciones adversas se citan: somnolencia, ronquera, sedación, tensión mamaria, alteraciones menstruales, galactorrea y ginecomastia.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, feocromocitoma, epilepsia, mastopatía maligna, embarazo y lactancia, debiendo utilizarse con precaución en caso de incremento de la motilidad gastrointestinal o uso simultáneo con fármacos que interfieran el sistema dopaminérgico.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Levosulpirida	25 / 8h	0,63
Metoclopramida	10 / 8h	0,07
Domperidona	10 / 8h	0,30

## CONCLUSIONES

La *levosulpirida* es un fármaco con una eficacia modesta en la dispepsia funcional que por el momento no ha presentado ninguna ventaja evidente respecto a otros medicamentos procinéticos (metoclopramida y domperidona) en el tratamiento de esta patología, siendo además más cara (1,11).

### NATEGLINIDA

<b>STARLIX</b>	60 mg 84 comp	PVP: 38,60 €	Novartis Farmacéutica, S.A.
	80 mg 84 comp	PVP: 39,41 €	
	180 mg 84 comp	PVP: 39,84 €	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: A10B.

Potencial terapéutico: C.

La *nateglinida* es un nuevo antidiabético oral perteneciente a una nueva clase «meglitinidas» siendo el segundo representante en nuestro país, que ha sido autorizado por procedimiento centralizado a través de la EMEA. Presenta estructura derivada de la D-fenilalanina estando relacionado, tanto química como farmacológicamente, con la repaglinida (primer representante, cabeza de grupo).

Se encuentra indicada en el tratamiento combinado con metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia a las dosis máximas toleradas.

Actúa, al igual que las sulfonilureas y la repaglinida, sobre los canales de potasio sensibles a ATP presentes en las células  $\beta$  pancreáticas produciendo su cierre, con lo que se provoca la despolarización celular, activándose la apertura de los canales de calcio lo que favorece la liberación de insulina. De esta forma se restablece la primera fase de secreción de insulina que desaparece en la diabetes mellitus tipo 2 y como resultado se reduce la glucemia postprandial y los niveles de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ).

Se caracteriza por presentar un rápido comienzo de acción pero de corta duración. Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la  $C_{máx}$  a la hora de su administración con concentraciones plasmáticas de insulina a las 2 horas. Su biodisponibilidad es del 72% presentando metabolismo hepático por citocromo P-450 (isoenzimas 2C9 y 3A4) y excreción renal con una semivida de eliminación de 1,5 horas.

Se administra antes de las comidas, individualizándose la dosis según respuesta, siendo la inicial recomendada de 60 mg tres veces al día, pudiendo incrementarse hasta un máximo de 120 mg tres veces al día.

En su evaluación clínica se han realizado varios ensayos clínicos de dosificación y comparativos con metformina, troglitazona y glibenclamida:

- Con metformina: los resultados más concluyentes se han obtenido en dos estudios (doble-ciego, randomizados, controlados con placebo) en los que se comparó la eficacia de la *nateglinida* sola o asociada a metformina, así como con monoterapia con metformina, en un total de 1.168 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratados durante 24 semanas; la principal variable de eficacia fue la disminución en los niveles de  $HbA_{1c}$  y de la FPG (glucosa plasmática). En ambos estudios los mejores resultados se obtuvieron en el grupo tratado con la asociación *nateglinida*+metformina, pero se vió mayor eficacia de la metformina sola vs *nateglinida* en monoterapia.

- Con troglitazona: se realizó un estudio en 599 pacientes con DM2 tratados durante 16-24 semanas con *nateglinida* sola o asociada a troglitazona o con troglitazona sola, observando las mismas variables de eficacia que los estudios realizados con metformina. Al igual que los dos estudios anteriores, los mejores resultados se obtuvieron en el grupo tratado con la *nateglinida*+troglitazona, viéndose mayor eficacia de la troglitazona vs *nateglinida*, ambas en monoterapia.

- Con sulfonilureas: sólo se han realizado estudios con glibenclamida sola con resultados variables, ya que la *nateglinida* fue superior a glibenclamida en términos de reducción de la glucosa postprandial pero inferior en la reducción de la FPG; por otro lado en estos estudios no se midió la principal variable de eficacia como es la disminución en los niveles de  $HbA_{1c}$ .

Por el momento, no hay ningún estudio comparativo con repaglinida, ni con otras sulfonilureas ni con la asociación metformina+sulfonilurea, ni con antidiabéticos orales indicados en el control de la hiperglucemia postprandial (acarbosea y miglitol).

Al igual que otros antidiabéticos orales, se ha observado en algunos pacientes sintomatología hipoglucémica (temblor, mareos, sudoración, náuseas, fatiga, debilidad, etc) así como alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, dispepsia).

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, diabetes mellitus tipo 1, cetoacidosis diabética, embarazo, lactancia, alteración hepática grave, así como se recomienda no utilizar en niños y adolescentes por falta de datos en estos grupos de edad y utilizar con precaución en caso de anomalía hepática moderada.

En cuanto a interacciones, se ha visto que el efecto de la *nateglinida* aumenta al asociarse a IECA y disminuye con diuréticos, corticosteroides y agonistas  $\beta_2$ ; por el momento no han aparecido interacciones a nivel farmacocinético con fármacos que presentan el mismo metabolismo por citocromo P-450 ni con otros antidiabéticos orales.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Nateglinida	60 mg / 8 horas	1,38
Repaglinida	1-4 mg / 8 horas	0,23-0,48
Metformina	850 - 1500 mg / 12 horas	0,1-0,2
Glibenclamida	5 - 15 mg	0,02-0,06
Acarbosa	50-100 mg / 8 horas	0,54-0,72

## CONCLUSIONES

La *nateglinida* es un nuevo antidiabético oral con eficacia probada en la diabetes mellitus tipo 2 sólo en caso de asociarse a metformina, ya que los resultados obtenidos en monoterapia en los ensayos clínicos realizados han sido inferiores en comparación a monoterapia con otros antidiabéticos orales. Por otro lado, no hay estudios comparativos con el otro fármaco de su grupo ni combinada con sulfonilureas, por lo que no se puede valorar adecuadamente; tampoco hay datos en tratamientos de prolongados. Por todo ello y hasta que no se disponga de mas experiencia clínica, se le considera un antidiabético más y más caro en la ya amplia terapéutica actual de la diabetes (1,2, 12-14).

### RASBURICASA

FASTURTEC 1,5 mg 3 iny PVL: 180 € Sanofi-Synthelabo, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: V03AF.  
Potencial terapéutico: **B**.

La *rasburicasa* es un nuevo principio activo urolítico de elevada potencia, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado. De estructura proteica, es una forma recombinante de la enzima urato oxidasa natural, obtenida por ingeniería genética a partir de cepas de *Saccharomyces cerevisiae* por técnicas de DNA recombinante.

Se encuentra indicada en el tratamiento y profilaxis de la hiperuricemia aguda para prevenir la insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasia hematológica maligna, con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia.

La *rasburicasa* cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico (último paso de la vía catabólica de las purinas) produciéndose alantoina, que es una sustancia mas hidrosoluble que se excreta mas facilmente por orina. Esto hace que se reduzcan los niveles plasmáticos de ácido úrico, el cual se encuentra incrementado después de una lisis de células malignas o de quimioterapia, y como consecuencia se evita el deterioro de la función renal por depósitos de ácido úrico.

La concentración de equilibrio se alcanza a los 2-3 días de la perfusión intravenosa, presentando una semivida de eliminación de 19 horas. El efecto de descenso de la uricemia se percibe a las 4 horas y con alopurinol se consigue aproximadamente a las 24 horas.

La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg/día en perfusión IV, no necesitando ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática. Su administración debe ser controlada por especialistas en el tratamiento de estas patologías y, debido a que su experiencia se limita a 7 días no debe administrarse por periodos superiores.

Aunque el dossier clínico sobre su eficacia y seguridad incluye 4 ensayos en fase II/III en un total de 372 pacientes en los que la principal variable de eficacia fue la reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico, los datos publicados hasta la fecha se reducen a dos estudios:

- El primer estudio, multicéntrico, abierto, no randomizado ni controlado, incluyó un total de 131 pacientes menores de 21 años con linfoma o leucemia que tenían o presentaban alto riesgo de hiperuricemia, siendo tratados con *rasburicasa* en dosis de 0,15-0,2 mg/kg/día durante 5-7 días consecutivos. A las 4 horas de su administración los niveles de ácido úrico disminuyeron de 9,7 mg/dl a 1 mg/dl en 65 pacientes que presentaban uricemia y de 4,3 mg/dl a 0,5 mg/dl en el resto. En este estudio se observó una disminución en los niveles de fósforo (sólo en pacientes hiperuricémicos) así como de creatinina que se restablecieron al interrumpir el tratamiento, detectándose en 14 pacientes anticuerpos antirasburicasa.
- El segundo ensayo, también multicéntrico y abierto, fue randomizado y comparativo con alopurinol, incluyendo un total de 52 pacientes pediátricos con leucemia o linfoma y alto riesgo de lisis tumoral tratados durante 5-7 días durante la quimioterapia de inducción. La exposición al ácido úrico se vió que era 2,6 veces superior en el grupo tratado con *rasburicasa* vs al tratado con alopurinol; en cuanto a la reducción en los niveles de ácido úrico a las 4 horas de iniciar el tratamiento hubo un mayor porcentaje de pacientes en el grupo tratado con *rasburicasa* (86%) vs al tratado con alopurinol (12%).

Es un fármaco bien tolerado, destacándose por su frecuencia las siguientes reacciones adversas: fiebre (86,8%), náuseas (1,7%), vómitos y rash (1,4%). Debido a que en la reacción enzimática se produce peróxido de hidrógeno, se ha visto que éste puede producir anemia hemolítica en pacientes con alteraciones enzimáticas, habiendo un caso descrito en un paciente con déficit de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad a uricasas, déficits metabólicos (sobre todo el descrito de G6PDH) y por ausencia de datos también en embarazo y lactancia, debiendo utilizarse con precaución en caso de antecedentes de alergias atópicas.

COSTE TRATAMIENTO/ 7 DÍAS	Dosis	Euros <sup>(**)</sup>
Rasburicasa <sup>(*)</sup>	0,2 mg/kg/día	1.680 - 3.360
Alopurinol	10 mg/kg/día	0,91 - 1,81

(\*) = PVL.

(\*\*) = Dos costes al calcular por peso según grupo de edad (niños= 30 kg y adultos= 60 kg).

## CONCLUSIONES

La *rasburicasa* representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento y prevención de este tipo de hiperuricemia y, aunque los resultados han sido satisfactorios, su experiencia clínica es todavía muy limitada, sobre todo al compararla con la del alopurinol. Aunque el único estudio comparativo con alopurinol ha mostrado mayor eficacia, sin embargo presenta desventajas respecto al mismo como es su administración intravenosa y su elevadísimo coste.

Se le puede considerar una alternativa interesante en aquellos pacientes con un alto grado tumoral e índice de proliferación que presentan un riesgo de lisis tumoral importante (15-17).

## TELITROMICINA

**KETEC** 400 mg 10 comp PVP: 35,10 € Aventis Pharma, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: J01F.

Potencial terapéutico: **B**.

La *telitromicina* es un nuevo principio activo antibacteriano perteneciente a una nueva clase denominada «cetólidos» que se ha autorizado por procedimiento centralizado a través de la EMEA. Estructuralmente se encuentra relacionado con los macrólidos (es un derivado semisintético de la eritromicina A) con una serie de peculiaridades estructurales que le confieren unas características diferenciales, como: mayor estabi-

lidad en medio ácido, mayor afinidad por el ribosoma bacteriano, así como menor capacidad de inducir resistencias y menos interacciones medicamentosas.

Se encuentra indicada, según grupo de edad, en el tratamiento de infecciones, tales como:

- Mayores de 12 años: en amigdalitis/faringitis por  $\beta$  estreptococos del grupo A, como alternativa a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos cuando éstos no son adecuados.
- Mayores de 18 años: en neumonía adquirida en la comunidad (leve-moderada), reagudización de bronquitis crónica y sinusitis aguda.

Su espectro antibacteriano es más amplio que el de los macrólidos ya que además de presentar actividad frente a los mismos organismos, también es eficaz en cepas resistentes a los mismos (neumococo penicilino-eritromicina resistentes) así como es activa frente a *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y otras bacterias atípicas o intracelulares (*Mycoplasma hominis* y *pneumoniae*, *Legionella* ssp, etc).

Presenta un doble mecanismo de acción: inhibe la síntesis proteica bacteriana por su unión a la subunidad 50S del ribosoma y por otro lado, interfiere la transcripción del ribosoma a nivel 23S del rRNA.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la C<sub>max</sub> a la 1-3 horas de su administración, con una biodisponibilidad del 57%. Se une a proteínas plasmáticas en un 60-70% metabolizándose a nivel hepático por el citocromo P-450 (isoenzima 3A4). Se excreta vía biliar presentando una semivida de eliminación de 2-3 horas.

La dosis recomendada es de 800 mg en administración única diaria, siendo la duración del tratamiento de 5 días excepto en la neumonía adquirida que es de 7-10 días.

En la documentación clínica se destacan 10 ensayos clínicos en fase III en un total de 4.155 pacientes en las diferentes patologías: 4 en neumonía adquirida en la comunidad (NAC), 2 en sinusitis aguda, 2 en exacerbación aguda de bronquitis crónica y 2 en tonsilitis/faringitis por estreptococo  $\beta$ -hemolítico. Todos los ensayos, excepto uno realizado en la NAC, fueron doble-ciego, randomizados y comparativos, en los que la variable de eficacia fue respuesta clínica y la bacteriológica:

- NAC.—en ellos se comparó la *telitromicina* (800 mg, 7-10 días) frente a amoxicilina (1000 mg, 3 veces/día, 10 días), claritromicina (500 mg, 2 veces/día,

10 días) o trovafloxacin (200 mg/día, 7-10 días). La eficacia fue similar con diferencias clínicas o bacteriológicas estadística y clínicamente poco relevantes.

- Exacerbación bronquitis crónica.—se comparó la *telitromicina* (800 mg, 5 días) frente a amoxicilina/clavulánico (500/125 mg, 3 veces/día, 10 días) o cefuroxima axetilo (500 mg, 2 veces/día, 10 días). La evaluación clínica fue ligeramente superior, pero no relevante, en el grupo de la *telitromicina* en ambos estudios y la bacteriológica fue similar.
- Sinusitis.—un estudio comparó duración de tratamiento (5-10 días) con *telitromicina* y el otro comparó la *telitromicina* (800 mg, 5 días) frente a amoxicilina/clavulánico (500/125 mg, 3 veces/día, 10 días). En el primero no se encontró diferencias entre los 5 y 10 días y en el segundo la eficacia de ambos fármacos fue similar.
- Tonsilitis/faringitis.—se comparó la *telitromicina* (800 mg, 5 días) frente a claritromicina (250 mg, 2 veces/día, 10 días) o penicilina V (500 mg, 3 veces/día, 10 días), también con eficacia similar.

En estos estudios las principales reacciones adversas fueron la diarrea y las náuseas (fue superior a claritromicina, trovafloxacin y penicilina V, similar a cefuroxima axetilo e inferior a amoxicilina/clavulánico). También se encuentran descritas otras reacciones, como: cefalea, mareo y vómitos.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, pacientes que padecen o presentan antecedentes de prolongación del intervalo QT, embarazo y lactancia. No debe administrarse junto a determinados fármacos: cisaprida, alcaloides derivados del cornezuelo de centeno, pimozida, astemizol, terfenadina, algunas estatinas así como otros que presenten metabolismo por CYP3A4.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con patología cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia, así como en caso de administración conjunta con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT (inhibidores proteasa y ketoconazol), debiendo separar su administración 2 semanas en caso de fármacos inductores del CYP3A4.

Presenta numerosas interacciones, pero menos que los macrólidos, ya que aunque la *telitromicina* es un inhibidor del CYP3A4 parece que no afecta a los fármacos que presentan metabolismo por esta isoenzima, así como tampoco se ha visto que afecte a la warfarina y a los anticonceptivos orales trifásicos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Telitromicina	800 mg	7,02
Claritromicina	250 - 500 mg/12 horas	2,64 - 4,25
Azitromicina	500 mg	4,68
Amoxicilina/Clavulánico	500/125 mg/8 horas	1,44

## CONCLUSIONES

La *telitromicina* representa una nueva entidad química en el tratamiento antimicrobiano con eficacia similar a los antibióticos con los que se ha comparado en las indicaciones autorizadas. Indirectamente, presenta ventajas potenciales respecto a los macrólidos y otros antibacterianos: mayor espectro, menos interacciones, menor duración de tratamiento, administración única diaria y actividad frente a cepas de neumococos resistentes a eritromicina. Es un medicamento caro que necesita más experiencia clínica en relación a fármacos que ya llevan mucho tiempo en el mercado, sin embargo es una buena alternativa sobre todo en pacientes con cepas de neumococos resistentes a macrólidos, por lo que puede considerarse un fármaco prometedor en este tipo de infección (1, 18-20).

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. *Drugdex*® *Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 112 (2002): Atovaquone, Darbepoetin alfa, Levosulpiride, Nateglinide, Telithromycin.
2. P & T Quik®. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 112 (2002): Darbepoetin alfa, Nateglinide.
3. Anon. Médicaments commercialisés à l'hôpital: Atovaquone. *Rev Prescrire* 1996; 16: 121-125.
4. Hughes W, Leoung G, Kramer F et al. Comparison atovaquone with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1521-1527.
5. Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 174-180.
6. Joy MS. Novel erythropoiesis-stimulating protein: an erythropoietin analogue with an extended half-life and less frequent dosing. *Formulary* 2001; 36: 19-25.
7. Anon. Darbepoetin- a long-acting erythropoietin. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 109-110.
8. Le J et Tsourounis C. Implanon: a critical review. *Ann pharmacotherapy* 2001; 35: 329-336.

9. Anon. Étonogestrel implant sous-cutané (Implanon®): une contraception pour deux à trois ans. *Rev Prescri* 2001; 21: 330-333.
10. Anon. Etonogestrel implant (Implanon®) for contraception. *Drug Ther Bull* 2001; 39: 57-59.
11. Corazza GR, Biagi F, Albano O et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 317-323.
12. Levien TL, Baker DE, Campbell RK et White Jr JR. Nateglinide therapy for type diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1426-1434.
13. Anon. Nateglinide for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 29-30.
14. Dunn CJ et Faulds D. Nateglinide. *Drugs* 2000; 60: 607-615.
15. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines: Etonogestrel, Rasburicase (evaluation). <http://www.ukdipg.org>. September 2001.
16. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 697-704.
17. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97: 2998-3003.
18. Preston SL, Drusano GL. Telithromycin. A once-dialy, broad-spectrum ketolide for treatment of various respiratory infections. *Formulary* 2001; 36: 101-110.
19. Bearden DT, Neuhauser MM et Garey KW. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1204-1222.
20. Barman JA et Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs* 2001; 61: 815-829.

## OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS

### AZUFRE HEXAFLUORURO

**SONOVUE** 8 U/ ml minispike pol.disolv. PVL: 65 € Farmacéuticos  
8 U/ ml pol.disolv. PVL: 65 € Rovi, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: V04C.  
Potencial terapéutico: **B**.

Es un nuevo medio de contraste ultrasónico que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado. Contiene microburbujas de hexafluoruro sulfúrico (gas inerte) que en medio acuoso actúa como receptor de la onda ultrasónica.

Se utiliza para diagnóstico y debe ser manejado exclusivamente por especialistas con experiencia en el diagnóstico por imágenes ultrasónicas.

Su indicación aprobada es: «Uso para mejorar la imagen por ultrasonidos de la ecogenicidad de la sangre en pacientes en los que un estudio sin aumento del contraste no es concluyente, concretamente para ecocardiografía y doppler de la macro y microvasculatura.

Es un nuevo preparado de microburbujas fácilmente disponible, con notable estabilidad y resistencia a la presión y que no contiene proteínas transportadoras que pueden producir reacciones inmunológicas o contaminación viral, como las microesferas de albúmina, lo que supone una cierta ventaja.

### GADOBUTROL

**GADOGRAF** 1 Mmol/ ml 7,5 ml PVP: 108,82 € Juste, S.A.  
15 ml PVP: 173,33 €  
**GADOVIST** 1 Mmol/ ml 7,5 ml PVP: 108,82 € Schering España, S.A.  
15 ml PVP: 173,33 €

Con receta médica. Aportación: 40%.  
Grupo terapéutico: V04A4.  
Potencial terapéutico: **D**.

El gadobutrol es un nuevo principio activo utilizado como medio de contraste paramagnético en la resonancia magnética. Es un complejo no iónico compuesto por gadolinio trivalente y un ácido macrocíclico que actúa como ligando.

Su indicación terapéutica es en la intensificación del contraste en la resonancia magnética craneal y espinal.

Es el único medio de contraste derivado de gadolinio que está disponible en el mercado a concentración de 1 Mmol, lo cual permite disminuir el volumen de inyección por paciente en un 50%, facilitando las inyecciones en bolo rápido.

### IOFLUPANO

**DATSCAN** 74 mbq/ml 1 vial PVL: 665 € Nycomed  
5 ml sol. IV PVL: 1.216,94 € Amersham, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: V04C2.  
Potencial terapéutico: **A**.

El ioflupano es un nuevo compuesto de yodo radioactivo (<sup>123</sup>I) análogo estructural de cocaína, autorizado por la EMEA por procedimiento centralizado.

Se utiliza como marcador secundario de neuronas dopaminérgicas, ya que se une al transportador pre-sináptico de la dopamina presentando mucha afinidad y también al de serotonina pero con mucha menor afinidad. Su uso está restringido al diagnóstico, estando indicado para la detección de la pérdida de termina-

ciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado de pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente dudosos para ayudar a diferenciar el temblor esencial de síndromes parkinsonianos relacionados con la enfermedad de Parkinson idiopático, atrofia multisistémica y parálisis supranuclear progresiva, sin que se pueda distinguir entre estas tres últimas situaciones clínicas.

Es el primer marcador autorizado que permite obtener imágenes de la neurotransmisión dopaminérgica cerebral mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT) evaluando la densidad de la proteína transportadora de dopamina localizada en la membrana de la proteína presináptica.

#### LUTROPINA ALFA

**LUVERIS** 75 UI 1 iny PVP: 105,01 € Serono, S.A.  
3 iny PVP: 220,90 €

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación: 40%.  
Grupo terapéutico: G03G.  
Potencial terapéutico: **BD**.

La *lutropina α* es una hormona luteinizante (LH) recombinante con estructura glicoproteica formado por dos subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ), que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado.

Se utiliza asociada a un preparado de hormona foliculoestimulante (FSH) para estimular el desarrollo folicular e inducir la ovulación en mujeres con déficit severo de LH y FSH, en técnicas de reproducción asistida.

Se administra vía subcutánea en dosis individualizadas recomendándose inicialmente 75 UI/día junto a 75-150 UI de FSH, ajustándose en intervalos de 7-14 días, según respuesta.

El dossier clínico incluye sólo dos ensayos clínicos de dosificación (abiertos, randomizados), uno europeo (38 pacientes) y otro americano (40 pacientes). No se han encontrado estudios comparativos con fármacos utilizados en la misma patología que nos permitan evaluar su lugar en terapéutica.

#### PNEUMOCOCO (Antígeno polisacárido capsular)

**PREVENAR** 1 vial 0,5 ml PVP: 78,19 € Wyeth Farma, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%. Cupón precinto diferenciado y visado de inspección.  
Grupo terapéutico: J07A7.  
Potencial terapéutico: **A\***.

Es una nueva vacuna neumocócica polisacárida conjugada y adsorbida, que contiene diferentes sero-

tipos del *Streptococcus pneumoniae*: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, que se ha autorizado por procedimiento centralizado a través de la EMEA.

Se encuentra indicada en la inmunización activa frente a las enfermedades invasivas (incluyendo bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía bacteriémica) causada por los distintos serotipos del *Streptococcus pneumoniae*, en niños de 2 meses a 2 años de edad.

Se administra intramuscularmente y su uso se limita a las recomendaciones oficiales y el impacto de la enfermedad según el área geográfica.

Aunque ya hay vacunas autorizadas con estos serotipos sólo eran eficaces a partir de los dos años de edad, por lo que esta vacuna representa una innovación terapéutica en el grupo de edad de 2 meses a 2 años donde hasta ahora no había vacunación eficaz y en una enfermedad grave en estos grupos, ya que la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* es la que produce más secuelas en niños pequeños.

### NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS

En este apartado queremos señalar aquellas formas farmacéuticas de principios activos ya autorizados que han supuesto una *novedad significativa* por su indicación, vía de administración, dosificación, etc, que han sido autorizadas durante el 2001.

#### FENTANILO (oral)

<b>ACTIQ</b>	200 mg	3 comp	PVP: 39,94 €	Ferrer Farma, S.A.
		15 comp	PVP: 148,74 €	
	400 mg	3 comp	PVP: 39,94 €	
		15 comp	PVP: 148,74 €	
	600 mg	3 comp	PVP: 39,94 €	
		15 comp	PVP: 148,74 €	
	800 mg	3 comp	PVP: 39,94 €	
		15 comp	PVP: 148,74 €	
	1200 mg	3 comp	PVP: 39,94 €	
		15 comp	PVP: 148,74 €	
	1600 mg	3 comp	PVP: 39,94 €	
		15 comp	PVP: 148,74 €	

Con receta médica. Aportación: 40%.  
Grupo terapéutico: N02A.

Esta especialidad representa una nueva forma farmacéutica, vía de administración e indicación del fentanilo en el tratamiento del dolor crónico del cáncer.

El fentanilo como analgésico opiáceo sólo estaba autorizado en parches transdérmicos en pacientes con dolor crónico que requerían analgesia continua; sin embargo, esta especialidad además de representar una nueva vía de administración (oral) tiene una indicación más específica: «Tratamiento de dolor irruptivo

en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios», que la hace ser una novedad en la terapéutica del dolor neoplásico.

#### KETOTIFENO (oftálmico)

<b>BENTIFEN</b>	0,25 mg/ml 20 unid.col. monodosis 5 ml colirio	PVP: 12,65 € PVP: 10,40 €	Novartis Fca, S.A.
<b>ZADITEN</b>	0,25 mg/ml 20 unid.col. monodosis 5 ml colirio	PVP: 12,65 € PVP: 12,65 €	Novartis Fca, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.  
Grupo terapéutico: S01P2.

El ketotifeno es un antihistamínico H<sub>1</sub> no competitivo que inhibe la liberación de histamina y otros mediadores de la reacción alérgica mediada por los mastocitos.

Esta especialidad representa novedad por su nueva forma farmacéutica (colirio), vía de administración (oftálmica) e indicación (tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional), ya que el ketotifeno sólo estaba por vía oral en la profilaxis del asma y rinitis alérgica.

#### LEVONORGESTREL (DIU)

<b>MIRENA</b>	20 mcg/día 1 dispos. intrauterino	PVP: 168,54 €	Schering España, S.A.
---------------	-----------------------------------	---------------	--------------------------

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Financiada en el SNS pero de dispensación sólo en hospital o Centros de Salud.  
Grupo terapéutico: G02B.

Esta especialidad es un DIU de polietileno con 52 mg totales de *levonorgestrel* que libera aproximadamente 20 mcg/día y está diseñado para estar insertado durante 5 años.

Sus indicaciones autorizadas son: anticoncepción y menorragia idiopática.

Estaba comercializado en EE.UU. y en otros países europeos desde 1990, por lo que antes de comercializarse en España ya contaba con una larga experiencia postcomercialización,

El efecto anticonceptivo se debe, además de la acción local del DIU, al efecto del *levonorgestrel* sobre el útero impidiendo la proliferación del endometrio, aumentando el espesor del moco cervical y, en algunas mujeres, inhibe la ovulación.

La supresión de la proliferación endometrial conlleva una disminución del sangrado menstrual, por ello está indicada en la menopausia idiopática y puede ser una buena alternativa contraceptiva en mujeres con menorragias importantes.

En los dos estudios más amplios (5 años) se ha comparado con DIUs de cobre, siendo la tasa de embarazos acumulada en los 5 años menor en el DIU con *levonorgestrel* (0,5% vs 5,9%), así como también la tolerancia, ya que con el DIU hormonal se presentaron mas amenorreas y la reacción adversa mas grave fue la infección pélvica.

Dado que es el primer anticonceptivo intrauterino, ya que consiste en un dispositivo intrauterino (DIU) que libera *levonorgestrel* (progestágeno) durante un período de 5 años, de por sí representa una gran novedad en la terapéutica, siendo una alternativa interesante frente a los anticonceptivos orales, sobre todo en mujeres con menorragias.

#### LEVONORGESTREL (monofármaco)

<b>NORLEVO</b>	750 mcg 2 comp	PVP: 19,18 €	Alcalá Farma, S.L.
<b>POSTINOR</b>	750 mcg 2 comp	PVP: 19,10 €	Schering España, S.A.

Con receta médica. No incluida en la prestación farmacéutica del SNS. Uso en hospitales.  
Grupo terapéutico: G03A3.

Esta especialidad es el primer progestágeno monofármaco por vía oral eficaz en la prevención del embarazo que ha sido autorizado como «Anticonceptivo de emergencia dentro de las 72 horas siguientes a haber mantenido relaciones sexuales sin protección o al fallo de un método anticonceptivo».

El *levonorgestrel* es un progestageno bien conocido como anticonceptivo; se cree que actúa bloqueando la ovulación y la implantación del óvulo.

La pauta posológica consiste en 1 comprimido antes de las 72 horas siguientes a las relaciones sexuales y otro comprimido a las 12 horas del primero.

Antes de que se comercializara en el Reino Unido en 1999 se utilizaban 4 comprimidos de 25 mcg de *levonorgestrel* y 50 mcg de etinilestradiol en tomas de 2 comprimidos juntos con 12 horas de intervalo (es el llamado «método Yuzpe»).

En los estudios comparativos de estos 2 métodos, el *levonorgestrel* en monoterapia dió menor tasa de embarazos que el método Yuzpe.