

# Nuevos principios activos

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

## EMEDASTINA DIFUMARATO

EMADINE 0,05% 5 ml col sol PVP: 2.004 Alcon Cusi, S.A.

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

La *emedastina* es un nuevo antagonista H<sub>1</sub> de la histamina autorizado por vía tópica. Químicamente se encuentra relacionada con la azelastina.

Su indicación aprobada es: «Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional».

Aunque presenta varias propiedades, se ha visto su alta selectividad sobre los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, que «in vivo» a nivel ocular produce una inhibición de la permeabilidad vascular de la conjuntiva estimulada por histamina. En estudios preclínicos también ha producido inhibición de la histamina de los mastocitos así como de la anafilaxis peritoneal pasiva, e «in vitro» ha presentado efecto inhibidor sobre los PAF (factor activador de plaquetas).

Debido a la administración ocular, su absorción sistémica es muy escasa. Su característica principal es su rápido comienzo de acción a los pocos minutos de su administración y una semivida de eliminación por vía tópica de unas 10 horas. En administración oral la biodisponibilidad es del 50%, metabolismo hepático y eliminación renal (semivida 2-4horas).

La dosis recomendada es de 1 gota en cada ojo afectado 2 veces al día.

Es un principio activo del que existe escasa información publicada y los estudios realizados sólo se especifican en su documentación clínica.

En cuanto a su eficacia en la conjuntivitis alérgica se han realizado 5 ensayos clínicos: 2 para determinar la dosis eficaz, 2 comparativos con levocabastina al 0,05% y uno comparativo frente a ketorolaco al 0,5%,

siendo las variables de eficacia la disminución del picor y enrojecimiento ocular.

- con levocabastina.—el primer estudio incluyó 97 pacientes presentando ambos fármacos una eficacia similar, aunque el comienzo y duración de acción fue mas favorable para la *emedastina*. El segundo estudio incluyó 222 pacientes tratados durante 6 semanas siendo observados los efectos tanto a corto plazo (0,5 10,30 y 120 minutos) como a largo plazo (0,14,30 y 42 días) observándose unas diferencias mínimas en ambos fármacos.
- con ketorolaco.—el estudio incluyó 36 pacientes observando los resultados a los 10 minutos, siendo estadísticamente superior la *emedastina*.

En todos estos estudios no se evidenciaron reacciones adversas importantes, siendo la más frecuente el dolor de cabeza (11%) y con incidencia menor del 5% se notificaron a nivel ocular: visión borrosa, ojo seco y escozor, entre otros.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad no recomendándose su uso en mayores de 65 años, menores de 3 años, insuficiencia renal o hepática debido a la falta de experiencia clínica en estos grupos, así como en embarazo y lactancia.

Debe utilizarse con precaución en personas que utilicen lentes de contacto, así como en tratamiento concomitante con otros fármacos oftálmicos.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis	Pesetas
Emedastina	1 gota/2 veces/ojo	80
Levocabastina	1 gota/2-4 veces/ojo	62 -123

(\*) El coste se refiere a la dosis total utilizada en los dos ojos, teniendo en cuenta que 1 gota= 0.05 ml.

## CONCLUSIONES

La *emedastina* es un nuevo antihistamínico para el tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica

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

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

que no se diferencia de otros antihistamínicos por vía oftálmica ya existentes, siendo un fármaco más en la terapéutica actual.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex<sup>®</sup> Drug Evaluations. Micromedex Healthcare series. Vol 104 (2000).
- Hussar DA. New drugs of 1998: «Emedastine». *J Am Pharm Assoc* 1999; 39 (2): 201-202.
- Ficha técnica e Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR) de EMAINE<sup>®</sup> Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP). EMEA/AEM (2000).

### MIFEPRISTONA

**MIFEGYNE<sup>®</sup>** 200 mg 3 comp PVL: 8371 Anroch S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: G03J.

Potencial terapéutico: **A**.

*Mifepristona* (RU 486) es un esteroide con acción antiprogestágena de origen sintético. Estructuralmente deriva de la noretindrona, presentando en la posición 11-β el grupo 4-dimetil-amino-fenilo, responsable de la acción antiprogestágena. Fue desarrollado y comercializado en Francia en 1988 por el laboratorio Roussel y después transferido al laboratorio francés Exelgyn que es el titular en la UE.

Sus indicaciones terapéuticas aprobadas son:

1. Terminación médica del embarazo intrauterino en curso, en uso secuencial con un análogo de prostaglandina (misoprostol), hasta el día 49 de amenorrea.
2. Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.
3. Preparación para la acción de los análogos de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas (después del primer trimestre).
4. Inducción del parto en la muerte fetal in útero, en pacientes donde la prostaglandina o la oxitocina no se pueden utilizar.

Para la terminación del embarazo, tanto la *mifepristona* como los análogos de prostaglandina sólo pueden ser prescritas por un médico y en un hospital o centro público/ privado acreditado para la terminación del embarazo dentro de los supuestos permitidos por la Ley.

*Mifepristona* es un inhibidor competitivo de los receptores de progesterona y de glucocorticoides. Su acción es debida al efecto antiprogestágeno sobre el endometrio, además, incrementa la respuesta del miometrio a las prostaglandinas exógenas, aumentando la contractibilidad del miometrio, el ablandamiento y la dilatación del cérvix.

Se absorbe rápidamente, alcanzando la C<sub>máx</sub> a las 1.30 horas de su administración oral. Su biodisponibilidad es del 69%, con alta unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático, eliminación biliar y semivida de eliminación de 18 horas.

La dosis recomendada y el método de administración es individualizado para cada indicación aprobada:

1. Terminación médica del embarazo intrauterino en curso: 600 mg de *mifepristona* en una dosis oral única, seguido de la administración de un análogo de prostaglandina 36 a 48 horas más tarde: misoprostol 400 mcg oral o gemeprost 1 mg vaginal.
2. Ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre: 200 mg de *mifepristona* seguido de terminación quirúrgica del embarazo, 36 a 48 horas más tarde (pero no después de este límite).
3. Preparación para la acción de los análogos de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas (después del primer trimestre): 600 mg de *mifepristona* en una dosis oral única diaria, 36 a 48 horas antes de la administración programada de la prostaglandina, pauta que puede repetirse con la frecuencia que sea necesaria.
4. Inducción del parto en la muerte fetal in útero: 600 mg de *mifepristona* en una dosis oral única diaria durante dos días consecutivos.

Se han realizado numerosos ensayos clínicos con la *mifepristona* para todas y cada una de las indicaciones, entre los que cabe destacar:

1. Para la indicación terminación médica del embarazo intrauterino en curso.—Los estudios generales con *mifepristona* sola, o comparativos frente a la asociación con prostaglandinas (misoprostol o gemeprost), o comparativos frente al método quirúrgico, mostraron una mayor tasa de éxito con el método quirúrgico (98%-100%), pero sin diferencia significativa frente a la asociación *mifepristona* más prostaglandina (94%-98%).
2. Para la indicación ablandamiento y dilatación del cuello uterino antes de la terminación quirúrgica del embarazo durante el primer trimestre.—En los

estudios controlados frente a placebo la dilatación cervical fue mayor en el grupo tratado con *mifepristona*. En los estudios comparativos frente a misoprostol la dilatación cervical fue similar en ambos grupos, con mayor efecto de sangrado vaginal y dolor abdominal para el misoprostol; sin embargo en los comparativos frente a gemeprost algunos demostraron efectos similares y otros una mayor dilatación para la *mifepristona*.

3. Para la indicación preparación para la acción de los análogos de prostaglandina en la terminación médica del embarazo después del primer trimestre.— Los estudios comparativos de prostaglandinas frente a prostaglandinas más *mifepristona*, señalaron una disminución significativa del tiempo transcurrido desde la administración de la prostaglandina hasta la expulsión del feto y efectos adversos menores, en el grupo tratado con la *mifepristona* más prostaglandina.

4. Para la indicación inducción del parto en la muerte fetal intrauterina.— Los estudios controlados con placebo mostraron una eficacia en la expulsión del feto del 63% para la *mifepristona*.

Los efectos adversos descritos más frecuentes fueron: contracciones o espasmos uterinos (10%-45%), hemorragias (5%, que en un 1.4% requirieron legrado hemostático), dolor de cabeza (15%), náuseas, y vómitos. Además, en los casos de administración conjunta con prostaglandinas hay que tener en cuenta las reacciones adversas relacionadas con las mismas, como son: náuseas, vómitos o diarrea, y en raras ocasiones, hipotensión.

Las contraindicaciones absolutas en todas las indicaciones son: insuficiencia suprarrenal crónica, alergia al producto, asma grave no controlado mediante tratamiento; y las relativas según indicación son: embarazo no confirmado y sospecha de embarazo extrauterino.

Debe tratarse con precaución en las pacientes con trastornos hemostáticos acompañados de hipocoagulación o con anemia. No se recomienda en pacientes con: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, malnutrición, así como en mujeres de más de 35 años que fumen más de 10 cigarrillos al día.

No hay estudios de las posibles interacciones entre *mifepristona* y otros fármacos. A pesar de ello, los AINEs deberían evitarse hasta confirmar la completa terminación del embarazo porque pueden alterar la eficacia de la *mifepristona*. Debido a la actividad antigluco corticoidea la eficacia de la corticoterapia a largo plazo puede disminuir durante los 3 a 4 días

siguientes a la administración de la *mifepristona*, por lo que debería ajustarse el tratamiento.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Mifepristona	600*	8.371
	200**	5.580

(\*) = En la indicación «terminación médica del embarazo intrauterino en curso» y «preparación para la acción de prostaglandina en la terminación del embarazo por razones médicas», hay que añadir el coste de los análogos de las prostaglandinas.

(\*\*) = Dosis correspondiente a la indicación «ablandamiento y dilatación de cérvix antes de la terminación quirúrgica».

## CONCLUSIONES

*Mifepristona* es el primer antiprogéstágeno sintético con eficacia demostrada en la terminación médica del embarazo intrauterino en curso con 49 días de amenorrea, en uso secuencial con un análogo de prostaglandinas (misoprostol). La cirugía de interrupción del embarazo presenta menos fracasos (0-4%) que la *mifepristona* (1-8%), pero las complicaciones inherentes a la aparición (de la anestesia, de la propia intervención, etc.) junto con la comodidad de la administración oral de la *mifepristona* la convierten en una alternativa farmacológica en la interrupción del embarazo. También es una alternativa para la inducción del parto por muerte fetal.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex<sup>®</sup> Drug Evaluatists. Micromedex Healthcare series. Vol 103 (2000).
- Irving M, Spitz MD. Early termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998; 338:1241-1247.
- Damodar K, Mahajan Ph.D. Mifepristone (RU486): a review. *Fert Ster* 1997;68:967-976.
- David A, Grimes MD. Medical abortion in early pregnancy: a review of the evidence. *Obst Gynecol* 1997; 89:790-796.
- Shuk Wai Ngai, Kam Chuen Au Yeung. Oral mifepristone versus mifepristone for cervical dilatation before a vacuum aspiration in first trimester nulliparous pregnancy: a double-blind prospective randomised study. *Br J Obst Gynaecol* 1996;103:1120-1123.
- Carbonne B, Brennan JE. Effects of gemeprost and mifepristone on the mechanical properties of the cervix prior to trimester termination of pregnancy. *B J Obst Gynaecol* 1995; 102:553-558.
- Ficha técnica de la especialidad MIFEGYNE<sup>®</sup>. AEM. Ministerio de Sanidad y Consumo (2000).