

Nuevos principios activos

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

FEXOFENADINA

TELFAS^T 120 mg 20 comp. PVP: 1.653 Marion Merrell, S.A.
180 mg 20 comp. PVP: 2.204

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: RO6A.

Potencial terapéutico: C.

La *fexofenadina* es un nuevo antihistamínico H₁ no anticolinérgico que carece de acción sedante. Es un metabolito ácido de la terfenadina, activo farmacológicamente, con una ligera variación estructural que le hace más polar.

Se encuentra indicada en el alivio de los síntomas asociados a rinitis alérgica estacional (presentación de 120 mg) y a la urticaria idiopática crónica (presentación de 180 mg).

Actúa selectivamente sobre los receptores H₁ antihistamínicos sin afectarse los receptores anticolinérgicos ni alfa₁-adrenérgicos. Su mayor polaridad le hace presentar dos características diferenciales importantes respecto a la terfenadina: menor difusión a través de la barrera hematoencefálica produciendo menos sedación y no interacción con los canales de potasio lo que conlleva menores efectos arritmogénicos (no prolongación del intervalo QT) característicos de otros anti H₁.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la concentración máxima a las 1-3 horas de su administración. Se une en un 60-70% a proteínas plasmáticas y apenas se metaboliza (aprox. 5% de la dosis y no por el sistema citocromo P₄₅₀) eliminándose prácticamente inalterada por la bilis y algo en orina, con una semivida de eliminación de 11-15 horas.

En la rinitis alérgica estacional, la eficacia de la *fexofenadina* se ha demostrado en 2 amplios ensayos clínicos doble-ciego y controlados frente a placebo que incluyeron un total de 1.158 pacientes. En el principal ensayo clínico comparativo con otro anti H₁ (cetirizina) en 839 pacientes con rinitis, doble-ciego con una duración de 2 semanas (no publicado) la

eficacia de ambos fármacos fue similar. Otros estudios comparativos con el resto de anti H₁ (loratadina y terfenadina) se han realizado en voluntarios sanos siendo la eficacia de la *fexofenadina*, en términos de alivio de los síntomas, superior a loratadina y similar a terfenadina.

En el caso de la urticaria sólo se ha realizado un estudio de búsqueda de dosis, controlado frente a placebo (no publicado) siendo más eficaz la *fexofenadina*.

Es un fármaco bien tolerado con reacciones adversas poco frecuentes, entre las que se citan: cefalea, somnolencia, náuseas, mareo y fatiga. Por el momento no ha aparecido la cardiotoxicidad característica de este tipo de fármacos, y no se han presentado casos de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

Debido a que no se metaboliza por el sistema citocromo P₄₅₀ no presenta interacciones importantes con otros fármacos. Debe utilizarse con precaución en ancianos, y casos de insuficiencia renal o hepática. Se encuentra contraindicada en casos de hipersensibilidad y niños menores de 12 años. No se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia a no ser que el beneficio justifique los riesgos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Fexofenadina	120-180	83-110
Cetirizina	10	63
Loratadina	10	57
Terfenadina	120	58

CONCLUSIONES

La *fexofenadina* es otro nuevo antihistamínico H₁ con eficacia similar a los otros fármacos de su grupo. En los pocos ensayos clínicos publicados ha presentado una eficacia similar respecto a los otros fármacos del grupo, siendo por el momento sólo una alternativa a la terfenadina por su menor cardiotoxicidad e interacciones.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex^(R) Editorial Staff. *Drugdex^(R) Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado (Vol. 97, 1998). Drug Evaluation Monograph of «Fexofenadine».

(*) = Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios. M^o Sanidad y Consumo. Madrid.

- Anon. Rayon des nouveautés: Fexofenadine-La terfenadine sans la cardiotoxicité. *Rev Prescir* 1998; 18: 572-574.
- Markham A, Wagstaff A. Fexofenadine. *Drugs* 1998; 55: 269-276.
- Anon. Nuevos medicamentos comercializados en España: Fexofenadina y la rinitis alérgica. *PAM* 1998; 22: 318-320, 353-354.
- Ficha técnica de la especialidad TELFAST^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

MIZOLASTINA

MIZOLEN	10 mg	20 comp.	PVP: 1.895	Synthelabo Pharma, S.A.
ZOLISTAN	10 mg	20 comp.	PVP: 1.895	Novag, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: RO6A.

Potencial terapéutico: C.

La *mizolastina* es un nuevo antihistamínico H₁ de acción prolongada, con estructura derivada del benzimidazol y relacionada con astemizol que, al no presentar efectos sedantes, entra dentro del grupo de antihistamínicos de 2ª generación.

Se encuentra indicada en el tratamiento sintomático de rinoconjuntivitis alérgica estacional (fiebre del heno), rinoconjuntivitis alérgica perenne y urticaria.

Actúa de forma específica y selectiva sobre los receptores periféricos H₁ de la histamina antagonizando los efectos de la misma, por lo que presenta efectos antihistamínicos y antialérgicos; sin embargo no actúa sobre los receptores H₂ ni H₃ de la histamina, muscarínicos ni serotoninérgicos.

Se absorbe rápidamente tras su administración oral alcanzando la concentración máxima después de 1-1,5 horas con una biodisponibilidad del 65-70%. Se metaboliza por glucuronización con una semivida de eliminación de aproximadamente 13 horas que aumenta ligeramente en caso de insuficiencia hepática y el 50% en caso de insuficiencia renal crónica. Se caracteriza por presentar un rápido comienzo de acción (1 hora), y la duración prolongada de la misma es de 24 horas, lo que permite una sola administración diaria de 10 mg.

En las distintas indicaciones se ha comparado frente a placebo y frente a otros antihistamínicos de 1.ª y 2.ª generación. En un estudio publicado, cruzado, doble ciego que compara los efectos de la *mizolastina* con los otros antihistamínicos no sedantes (terfenadina, loratadina y cetirizina) en 16 voluntarios sanos a los que se les provocó síntomas de la rinitis alérgica;

la *mizolastina* presentó una eficacia superior a la loratadina, similar a la terfenadina e intermedia, dependiendo de los síntomas, frente a cetirizina. En términos de tolerancia (sedación) fue similar en casi todos ellos (4 pacientes) excepto con loratadina que apareció sólo en uno.

Entre sus reacciones adversas se citan: somnolencia (con incidencia algo superior a la de otros antihistamínicos), aumento del apetito, sequedad de boca y astenia, generalmente de carácter transitorio. Por el momento no se han presentado efectos cardiacos importantes (p.e. arritmias).

Se encuentra contraindicado su uso en caso de alteración hepática importante, pacientes con intervalo QT prolongado o bradicardia clínicamente significativa; y en niños menores de 12 años interacciona con ketoconazol y eritromicina dando como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas. Se desaconseja su uso en embarazo y lactancia; debe utilizarse con precaución junto a cimetidina, ciclosporina y nifedipino.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Mizolastina	10	95
Cetirizina	10	63
Loratadina	10	57
Terfenadina	120	58

CONCLUSIONES

La *mizolastina* es un nuevo antihistamínico con eficacia similar a los fármacos de su grupo, con la única ventaja potencial de no haber presentado por el momento importantes efectos cardíacos; sin embargo su experiencia clínica es limitada necesitándose más estudios clínicos, sobre todo comparativos, para establecer su lugar en la terapéutica.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex^(R) Editorial Staff. *Drugdex^(R) Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado (Vol. 97; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Mizolastine».
- Desager JP, Horsmans Y. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of H₁ antihistamines. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 419-432.
- Rosenzweig P, Caplain H, Chaufour S et al. Comparative wheal and flare study of mizolastine vs terfenadine, cetirizine, loratadine and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 459-465.
- Fichas técnicas de las especialidades MIZOLEN^(R) y ZOLISTAN^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

MONTELUKAST

SINGULAIR 5 mg 28 comp. mast. PVP: 8.535 Merck Sharp Dohme, S.A.E.
10 mg 28 comp. recub. PVP: 8.535

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: RO3A2.

Potencial terapéutico: C.

El *montelukast* es el primer antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos comercializado en nuestro país.

Está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en pacientes con asma persistente de leve a moderado no controlados adecuadamente ni con corticosteroides inhalados ni con agonistas beta de acción corta. También está indicado en la profilaxis del asma cuyo componente principal es la broncoconstricción inducida por el ejercicio. No debe utilizarse nunca en casos de crisis agudas de asma.

Los cisteinil-leucotrienos son sustancias procedentes del metabolismo del ácido araquidónico probablemente están implicados en la patogénesis del asma, ya que al unirse a sus receptores presentes en las vías respiratorias producen efectos como aumento de la reactividad de vías respiratorias, broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular. El *montelukast* actúa de forma competitiva sobre los receptores de este tipo de leucotrienos y selectivamente sobre el subtipo LTD₄ que es el que se encuentra predominantemente en las vías respiratorias, antagonizando la acción de los mismos.

Se absorbe rápidamente alcanzando la concentración máxima a las 3-4 horas de su administración oral. Presenta una biodisponibilidad del 73% con una alta unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza ampliamente a nivel hepático a través del sistema citocromo P₄₅₀ eliminándose principalmente por bilis. Su semivida de eliminación oscila entre 3-5 horas aunque sus efectos terapéuticos persisten hasta 24 horas.

La dosis es de 10 mg/día en pacientes a partir de 15 años de edad y de 5 mg/día en niños de 6-14 años.

El *montelukast* ha demostrado su eficacia en el asma en varios ensayos clínicos doble-ciego controlados con placebo, tanto en pacientes adultos como en niños con asma persistente o intermitente, de una duración entre 8-12 semanas; en ellos se vio que el grupo tratado con *montelukast* presentó una mejora en el volumen de flujo espiratorio forzado (FEV) y del flujo espiratorio máximo (PEFR) matinal así como disminuyeron los despertares nocturnos.

Sin embargo comparado con corticosteroides inhalados, en un estudio doble-ciego, no publicado, realizado en pacientes con asma persistente moderado de una duración de 12 semanas, se vio que el grupo tratado con *montelukast* (10 mg/día) presentó menor incremento de FEV que el grupo tratado con beclometasona inhalada 200 mcg/2v/día (7,5% vs 13%).

En otros estudios controlados se vio que pacientes no controlados satisfactoriamente con corticosteroides inhalados (beclometasona) al administrarles conjuntamente *montelukast* se mejoró la función pulmonar y disminuyó la sintomatología asmática, así como se redujo la dosificación del corticosteroide.

Presenta una buena tolerancia, entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: dolor abdominal, diarrea, cefalea y sintomatología gripal.

Se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad y niños menores de 6 años. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad hepática grave, asma severo, tratamiento concomitante con AINEs; en caso de embarazo y lactancia sólo se administrará si el beneficio justifica los riesgos. Hasta la fecha no ha presentado interacciones clínicamente significativas.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Pesetas
Montelukast	10 mg	305
Beclometasona	300-400 mcg	43-57

CONCLUSIONES

El *montelukast* es el primer antagonista de leucotrienos autorizado en nuestro país y supone un mecanismo de acción nuevo en el abordaje del asma (aunque a nivel mundial no es el primero de esta clase). Ha resultado eficaz en el tratamiento del asma, pero en los escasos estudios comparativos ha resultado inferior a los corticosteroides inhalados que por el momento siguen siendo el tratamiento de elección en el asma ofreciendo una alternativa de 2.º ó 3.º escalón.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex^(R) Editorial Staff. *Drugdex^(R) Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado (Vol. 98; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Montelukast».
- Anon. Montelukast for persistent asthma. *Med Lett Drug Ther* 1998; 40: 71-73.
- Leff JA, Busse WW, Pearlman D et al. Montelukast, a leukotriene - receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.
- Krorr B, Matz J, Bernstein JA. et al. Montelukast for chronic asthma in 6-to 14-year old children: a randomized double-blind trial. *JAMA* 1998; 279: 1181-1186.
- Ficha técnica de la especialidad SINGULAIR^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).