

Nuevos principios activos: Revisión 2004

Este es el decimocuarto año que se publica la recopilación anual de los nuevos medicamentos autorizados en España. En el presente número se informan el resto de principios activos autorizados durante 2004, completando las informaciones 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 2004, algunas de las cuales saldrán al mercado durante 2005.

En 2004 se han autorizado **782 especialidades farmacéuticas** (que corresponden a 1.093 formatos) y de las cuales hay:

E.F. Uso Hospitalario	76	(102 formatos)
E.F. Diagnóstico Hospitalario.....	26	(44 formatos)
E.F. Publicitarias	52	(77 formatos)
E.F. de Prescripción normal con receta	631	(869 formatos)

Este último año se han registrado **25 nuevos principios activos**¹ contenidos en **35 especialidades farmacéuticas** que incluyen **71 formatos**.

Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos (Tabla I) el más numeroso ha sido el grupo terapéutico L (Antineoplásicos) con 6 principios activos nuevos y muchos del resto de los grupos (A, C, J, M, y N) con 3 principios activos cada uno.

EBERCONAZOL

EBERNET	1% 30 g crema	PVP: 10,79 €	S.A.L.V.A.T.
EBERTOP	1% 30 g crema	PVP: 10,79 €	S.A.L.V.A.T.
EBERSUPOL	1% 30 g crema	PVP: 10,79 €	Chiesi España, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.
Subgrupo ATC: D01AC.

Eberconazol es un nuevo antifúngico que ha sido autorizado por procedimiento nacional. Es un derivado imidazólico de amplio espectro frente a dermatofitos, levaduras y otros hongos patógenos.(2).

Se encuentra indicado en el tratamiento cutáneo de infecciones dermatofíticas de la piel, tales como *Tinea corporis*, *Tinea pedis* y *Tinea cruris*.

Se cree que actúa, como todos los imidazoles, inhibiendo la síntesis del ergosterol, componente fundamental de la membrana citoplasmática, provocando una alteración en la estructura y función de la misma que determina la inhibición de crecimiento del hongo.

La crema debe aplicarse dos veces al día en las zonas infectadas, durante 4 semanas; si durante ese tiempo no se observa mejoría clínica, se debe confirmar el diagnóstico.

En cuanto a su farmacocinética, dado que es de aplicación tópica, en los estudios realizados se ha visto que prácticamente no se absorbe por vía sistémica.

Dado que es de origen nacional, no hay mucha bibliografía publicada sobre este principio activo. El dossier clínico incluye varios ensayos clínicos para determinar la pauta posológica y su farmacocinética, destacándose dos ensayos clínicos de eficacia en fase III, multicéntricos, randomizados, paralelos,

¹ En todas las monografías 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 *Informes de Evaluación* elaborados por la Agencia Española del Medicamento para las especialidades autorizadas por procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo europeo.

TABLA I
GRUPO Y ACTIVIDAD DE LOS «NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUTORIZADOS EN 2004»

GRUPO A.T.C.	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	ACTIVIDAD/EFEECTO
* A (Tracto Alimentario y Metabolismo)	APREPITANT ^{© (2)}	80 y 125 mg cáps	Antiemético
	CARGLÚMICO ÁCIDO ^{© (2)}	200 mg comp disp	Hipoamoniémico
	MIGLUSTAT ^{© (2)}	100 mg cáps	Anti-glucosilceramida
* C (Cardiovascular)	EZETIMIBA ^{RM}	10 y 100 mg comp	Hipocolesterolemiante
	OLMESARTAN ^{RM}	10, 20 y 40 mg comp	ARA II
	OMEGA-3 ÁCIDOS ^{RM}	1 g cáps	Hipolipemiante
* D (Dermatológicos)	EBERCONAZOL	1% crema	Antifúngico
* G (Genitourinario y Horm. Sexuales)	DUTASTERIDA ^{RM}	0,5 g cáps	Antiprostático
* H (Prep. Hormonales sistémicos, excl. horm.sexuales e insulinas)	TERIPARATIDA [©]	20 mcg/80ml sol.iny	Anabólico
* J (Antiinfecciosos sistémicos)	ATAZANAVIR ^{© (2)}	100, 150 y 200 mg cáps	Antirretroviral
	CEFDITORENO	200 y 400 mg comp	Cefalosporina
	EMCITRABINA ^{© (2)}	10 mg/ml sol oral 200 mg caps	Antirretroviral
* L (Antineoplásicos e Inmunomoduladores)	ADALIMUMAB ^{© (2)}	40 mg inyec	Anti TNF
	BORTEZOMIB ^{© (2)}	3,5 mg vial	Antineoplásico
	CETUXIMAB ^{© (2)}	2 mg/ml vial	Anticuerpo monoclonal
	EVEROLIMUS ^{RM (1)}	0.1, 0.25, 0.5, 0.75 y 1 mg comp	Inmunosupresor
	FULVESTRANT [©]	250 mg/5ml iny	Antagonista estrógenos
	IBRITUMOMAB ^{© (2)}	1,6 mg/ml vial	Anticuerpo monoclonal
* M (Sistema Musculoesquelético)	ETORICOXIB ^{RM}	60, 90 y 120 mg comp	AINE, COX-2
	DIBOTERMINA ALFA ^{© (2)}	12 mg vial	Implantable osteogénico
	ZOLEDRÓNICO ÁCIDO ^{© (2)}	4 mg vial	Hipocalcémico
* N (Sistema Nervioso)	ESCITALOPRAM ^{RM}	5, 10, 15 y 20 mg comp	ISRS
	OXICODONA ^{RM}	10, 20, 30 y 40 mg comp	Analgésico opiáceo
	PREGABALINA [©]	25, 75, 150 y 300 mg cáps	Antiepiléptico
* S (Organos de los sentidos)	EPINASTINA ^{RM}	0,5 mg/ml colirio	Antihistamínico H ₁

(1) = Especialidades de Diagnóstico Hospitalario. (2) = Especialidades de Uso Hospitalario.

© = Autorizada por procedimiento europeo "Centralizado". RM = Autorizada por procedimiento europeo "Reconocimiento Mutuo".

doble ciego y con comparador activo (clotrimazol 1% o miconazol 2%) con una duración de 4 y 8 semanas, respectivamente, siendo la variable principal de eficacia el grado de respuesta clínico-microbiológica:

- Con clotrimazol.- el estudio incluyó un total de 432 pacientes con diversos tipos de micosis (260 con dermatofitosis, 48 con candidosis y 86 con pitiriasis versicolor) mostrando en ambos fármacos una eficacia similar, excepto en el caso de las candidosis que fue superior en el grupo tratado con clotrimazol.
- Con miconazol.- el estudio incluyó un total de 653 pacientes con dermatofitosis mostrando en ambos fármacos una eficacia similar y equivalente.

En ambos estudios no se encontraron diferencias en relación a las reacciones adversas. El *eberconazol* es un fármaco bien tolerado por su casi nula absorción sistémica, siendo las que se citan eritema y prurito en el lugar de aplicación.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a derivados imidazólicos y se debe utilizar con precaución en embarazo y lactancia, no recomendándose su uso en menores de 18 años debido a la ausencia de datos en estos grupos.

COSTE TRATAMIENTO/GRAMO	Dosis	Euros
Eberconazol	1 aplic, 2 veces/día	0,36
Clotrimazol	1 aplic, 2-3 veces/día	0,092
Miconazol	1 aplic, 1-2 veces/día	0,091

EVEROLIMUS

CERTICAN	0,1 mg	60 comp	PVP: 72,60 €	Novartis Fca, S.A.
	0,25mg	60 comp	PVP: 167,82 €	
		60 comp disp	PVP: 167,82 €	
	0,5 mg	60 comp	PVP: 287,42 €	
	0,75mg	60 comp disp	PVP: 407,20 €	
	1 mg	60 comp	PVP: 526,62 €	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Código ATC: L04AA18.

Everolimus es un nuevo inmunosupresor macrólido que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo, siendo el país de referencia Suecia. Es análogo al sirolimus, con estructura lactona macrocíclica, aisla-

do originalmente del *Streptomyces hygroscopicus*. (1, 3-5).

Está indicado para la profilaxis de rechazo de órganos en pacientes adultos con bajo-moderado riesgo inmunológico que reciben un trasplante renal o cardíaco alogénico, debiendo utilizarse siempre en combinación con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Su mecanismo de acción es complejo, su efecto inmunosupresor lo ejerce por inhibición de la proliferación, y por tanto, la expansión clonal de las células T que son activadas por antígenos a través de interleukinas específicas (IL-2 e IL-15); al bloquear estas interleukinas se interrumpe la proliferación celular.

Debe administrarse por personal experimentando en el uso de este tipo de terapia y tan pronto como sea posible después del trasplante. Se recomienda una dosis inicial de 0.75 mg, 2 veces/día (que se ajustará según respuesta y variabilidad interindividual) junto con ciclosporina para microemulsión cuya dosis plena se reducirá de forma gradual al mes de realizarse el trasplante.

Se absorbe bien alcanzando la $C_{máx}$ a 1-2 horas de su administración oral con una biodisponibilidad del 90% y unión a proteínas plasmáticas del 74%. Se metaboliza a nivel hepático a través del citocromo P450 isoenzima CYP3A4, excretándose vía biliar, con una semivida de eliminación de aproximadamente 25 horas.

El dossier clínico incluye ensayos clínicos tanto en trasplante renal como cardíaco:

- Renal.- se realizaron dos estudios pivotaes en fase III con dosis de 1.5 y 3mg/día de *everolimus*+ ciclosporina +corticosteroides y como comparador activo el micofenolato mofetilo en dosis de 1g, 2 veces/día. La co-variable principal compuesta fue el fallo de eficacia (rechazo agudo confirmado mediante biopsia, pérdida de injerto o seguimiento o muerte) a los 6 meses y pérdida de injerto o seguimiento o muerte a los 12 meses. La eficacia de ambas posologías de *everolimus* no fue inferior a la del micofenolato en ambos estudios, sin diferencias clínicamente significativas, con una incidencia de rechazo agudo del 18-23% . No hay estudios comparativos con su similar sirolimus.
- Cardíaco.- se ha realizado un estudio en fase III con dosis de 1.5 y 3mg/día de *everolimus*+ ciclosporina +corticosteroides y como comparador acti-

vo la azatioprina en dosis de 1-3mg/kg/día. La principal variable de eficacia estaba compuesta por la incidencia de rechazo agudo, rechazo agudo asociado con compromiso hemodinámico, pérdida de injerto o seguimiento o muerte a los 6, 12 y 24 meses. La incidencia de rechazo agudo fue superior en el grupo de la azatioprina (41,6%) en relación a ambas dosis de *everolimus* (27,8% para 1,5mg y 19% para 3mg).

En cuanto a las reacciones adversas, en los ensayos clínicos se citan como muy frecuentes: leucopenia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad aconsejándose utilizar con precaución en pacientes con elevado riesgo inmunológico, insuficiencia hepática grave y monitorizar los lípidos séricos y la función renal. Dado a la ausencia de datos, se recomienda no utilizar durante el embarazo o lactancia.

En los estudios antes señalados se ha visto una elevación de la creatinina sérica al administrar dosis plenas de ciclosporina, lo que hace pensar que el *everolimus* incrementa la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina. No se recomienda la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 y monitorizar en caso de administración simultánea con inhibidores/inductores del CYP3A4 e inhibidores de la HMG-CoA reductasa y/o fibrato.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Everolimus	0.75 mg, 2 veces/día	6,79
Sirolimus	2 mg	9,04

FULVESTRANT

FASLODEX 250 mg/5ml 1 jer prec 5ml PVP: 464, 22 € Astrazeneca Fca Spain, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.
Código ATC: L02BA03.

Fulvestrant es el primer representante de un nuevo grupo de fármacos denominados “reguladores selectivos de receptores estrogénicos”, antagonista puro de este tipo de receptores, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Presenta una estructura derivada del 7 α -alquil estradiol (1, 6-8).

Se encuentra indicado en el tratamiento de mujeres

posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastático y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico.

Actúa de una forma diferente a cualquier otro tipo de tratamiento disponible ya que, aunque al igual que las demás terapias hormonales interfiere el efecto de los estrógenos por unión a los receptores estrogénicos tumorales, lo hace de forma selectiva –antagonista puro de elevada afinidad– afectándose sólo el crecimiento del tumor. Bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin que él mismo posea actividad agonista parcial de tipo estrogénico.

Se administra una sólo vez al mes en dosis única de 250 mg por vía intramuscular.

Su farmacocinética también es diferencial ya que su absorción es muy lenta alcanzando la C_{máx} a los 7 días, continuando absorbiéndose durante un mes, y la administración mensual da lugar a una acumulación aproximada del doble. Los niveles de equilibrio se alcanzan después de 6 dosis, aunque comienza ya a acumularse tras la 3^a-4^a dosis. Se distribuye rápida y ampliamente por el organismo con elevada unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza a nivel hepático con excreción hepatobiliar y semivida de eliminación de 40 días.

La seguridad y eficacia del *fulvestrant* (250 mg/mes) ha sido analizada principalmente en dos ensayos clínicos en fase III (en EE.UU doble-ciego y en Europaabierto) multicéntricos, randomizados, en grupos paralelos y comparativos con anastrozol-1mg/día, en un total de 1.014 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado (77% con receptor estrogénico positivo) y recurrencia durante o después de terapia endocrina adyuvante o progresión de la enfermedad; la principal variable de eficacia fue el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y como secundarias la respuesta objetiva y el tiempo hasta el fallecimiento. La eficacia fue similar al anastrozol ya que no se produjeron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas.

La tolerancia del *fulvestrant* fue similar al anastrozol en ambos estudios, siendo bastante bien tolerado; entre sus reacciones adversas mas frecuentes se citan vasodilatación, sofocos, náuseas, astenia, dolor de cabeza y reacciones en el lugar de inyección. Todavía no se disponen de datos en tratamientos prolongados.

Se encuentra contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia e insuficiencia hepática grave, debiendo tener precaución en caso de alteraciones hepática leve-moderada o renal grave y pacientes con riesgo de tromboembolismo.

Los estudios clínicos de interacción no han mostrado, por el momento, ninguna interacción importante a tener en cuenta.

COSTE TRATAMIENTO/MES	Dosis	Euros
Fulvestrant	250 mg/mes (i.m.)	464,22
Anastrozol	1 mg/día (oral)	135,40
Tamoxifeno	20 mg/día (oral)	8,96

OMEGA-3 ÁCIDOS, Ésteres Etilicos

OMACOR 1 g 28 cáps PVP: 24, 95 € Ferrer Internacional, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.
Código ATC: C10AX06.

Estos *esteres etílicos de los ácido omega-3* son una mezcla del ácido eicosapentanoico (EPA)-46%- y el ácido docosahexanoico (DHA)-38%-, que son ácidos grasos esenciales poliinsaturados, que se obtienen principalmente del pescado y los mariscos. Dicha especialidad ha sido autorizada por procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo, siendo el país de referencia Francia. (9-11).

Se encuentran indicados en:

- Post infarto de miocardio (IM).- tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia (incluyendo estatinas, antiplaquetarios, betabloqueantes, IECA).
- Hipertrigliceridemia (HTG).- como suplemento dietético en la hipertrigliceridemia endógena cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para producir una respuesta adecuada: tipo IV (en monoterapia) o tipoIIb/III (en combinación con estatinas cuando el control de los triglicéridos es insuficiente).

Este tipo de ácidos actúan sobre los lípidos plasmáticos reduciendo el nivel de los triglicéridos (TG) inhibiendo su síntesis a nivel hepático y como consecuencia de la reducción del VLDL-colesterol. En algunos pacientes con HTG aumenta el LDL-colesterol y algo

el HDL-colesterol. Se ha visto que también disminuyen la producción de tromboxano A2 y aumenta el tiempo de hemorragia. Presentan efecto antiaterogénico y anti-trombótico.

En caso de prevención secundaria de IM la dosis es de 1 cápsula (1 g)/día y en caso de HTG de 2 cápsulas/día, pudiendo tomarse junto con las comidas para evitar alteraciones gastrointestinales.

En caso de prevención secundaria de IM se destaca el estudio GISSI-Prevenzione, multicéntrico, randomizado y abierto en 11.324 pacientes con IM reciente (menos de tres meses) tratados con Omacor® 1g/día y comparado con vitamina E sólo o asociada a él, junto a dieta mediterránea; las principales variables de eficacia fueron combinadas: mortalidad total (primaria) o mortalidad cardiovascular (secundaria) asociadas a IM no fatal+ictus no fatal. Los resultados observados a los 3.5 años de tratamiento han demostrado una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo tanto en la variable combinada de mortalidad total (15%) como la de mortalidad cardiovascular (20%) vs grupo control. Aunque esta reducción de mortalidad por cualquier causa no ha ido acompañada de reducción de los eventos cardiovasculares no fatales ni en el ictus no fatal.

En HTG se han realizado varios estudios a corto y, algunos, a largo plazo en un total de 608 pacientes tratados con Omacor® (4g/día) en monoterapia o asociado a estatina y uno con comparador activo (gemfibrozilo o niacina); la principal variable de eficacia fue la variación en los niveles séricos de TG y como secundarias los niveles de VLDL, LDL y HDL-colesterol. Aunque los resultados han sido diferentes dependiendo del estudio, se puede considerar que no han mostrado diferencias significativas frente a placebo ni tampoco con los comparadores activos.

Es un fármaco bien tolerado, ya que los efectos adversos que más han sido descritos en estos estudios han sido a nivel gastrointestinal (náuseas y dispepsia).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y en HTG exógena y, debido a la ausencia de datos se recomienda no utilizarlo en niños y mayores de 70 años así como en pacientes con disfunciones hepáticas, en embarazo y lactancia.

Se deben monitorizar los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante midiendo el tiempo de hemorragia y en caso de alteración hepática vigilar la función del hígado.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (mg)	Euros
Ácidos omega-3	2.000	1,78
Atorvastatina	10	1,05
Gemfibrozilo	1.200	0,52

(*)= Dosis en hiperlipemia.

OXICODONA

OXYCONTIN	10 mg	28 comp lib modif	PVP: 15,75 €	Mundipharma Phs, S.A.
	20 mg	28 comp lib modif	PVP: 31,56 €	
	30 mg	28 comp lib modif	PVP: 63,58 €	
	40 mg	28 comp lib modif	PVP: 104,71 €	

Con receta médica. Aportación: 40%.
Código ATC: N02AA05.

Oxicodona es un nuevo analgésico opiáceo por vía oral, con acción agonista pura sobre los receptores opiáceos, que ha sido autorizado por procedimiento europeo a través de Reconocimiento Mutuo. Estructuralmente se encuentra relacionada con la morfina y la codeína (1, 12-16).

Se encuentra indicada en el tratamiento del dolor severo.

Aunque se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, se sabe que actúa sobre los receptores opiáceos μ (μ), κ (κ) y δ (δ) del cerebro y médula espinal, con efecto terapéutico principalmente analgésico, pero también ansiolítico y sedante.

La dosificación no se encuentra establecida ya que depende del tipo e intensidad del dolor así como de las características del paciente, aunque los intervalos deben ser de 12 horas y tomar los comprimidos enteros. Se debe ajustar en caso de insuficiencia renal o hepática grave así como los casos de hipotiroidismo, no necesitándose en ancianos.

Presenta una elevada biodisponibilidad oral (87%) de rápido comienzo de acción (a la hora efecto máximo) pero de corta duración (3-4 horas); su formulación en comprimidos de liberación prolongada hace que el principio activo se libere de forma gradual pero de forma bifásica (primero rápida y luego se ralentiza). Se metaboliza a nivel hepático a través del citocromo P450, con una semivida de eliminación de 3 horas.

El dossier clínico incluye 5 ensayos clínicos randomizados, doble-ciego y con comparadores activos (4 de ellos con morfina-2 multicéntricos- y uno con hidromor-

fona) en un total sólo de 245 pacientes en los que el objetivo principal fue la determinación de dosis equianalgésicas y no la eficacia clínica comparativa entre los mismos. La principal variable de eficacia fue al valoración subjetiva del dolor por el paciente (según escala visual analógica-EVA) y como secundaria la cantidad de medicación de rescate utilizada. En casi todos los estudios no se observaron diferencias significativas en el efecto analgésico, excepto en uno en el que fue superior la morfina; en relación al uso de analgésicos de rescate los resultados fueron variables: 2 estudios sin diferencias significativas, otros 2 el grupo tratado con *oxicodona* se utilizaron mas analgésicos y en uno fue el grupo de la morfina.

Las reacciones adversas de la *oxicodona* descritas en estos estudios son las características a los analgésicos opiáceos, siendo las mas frecuentes: náuseas y estreñimiento (28-30%), así como vómitos, somnolencia, vértigo y prurito.

Se encuentra contraindicada en diferentes situaciones: hipersensibilidad a opiáceos, depresión respiratoria, íleo paralítico, lesiones cerebrales, abdomen agudo, enfermedad obstructiva grave de vías respiratorias, asma bronquial severo, vaciamiento gástrico retardado e hipercarbia. No debe utilizarse en embarazo, lactancia ni menores de 20 años.

Se debe utilizar con precaución en diferentes situaciones clínicas, tales como: opioide-dependientes, enfermedades del tracto biliar, pancreatitis, enfermedad renal o hepática crónicas, entre otras. No debe administrarse simultáneamente con IMAOs, debiendo reducirse la dosis en pacientes tratados con depresores del SNC así como inhibidores del citocromo P450 (p.e. ketoconazol, eritromicina, etc.).

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Oxicodona	20-30 mg/12 horas	2,25-3,38
Morfina	10-30 mg/12 horas	0,37-0,88

PREGABALINA

LYRICA	25 mg	56 cáps	PVP: 23,86 €	Mundipharma Phs, S.A.
	75 mg	14 cáps	PVP: 14,98 €	
		56 cáps	PVP: 60,03 €	
	150 mg	56 cáps	PVP: 99,90 €	
	300 mg	56 cáps	PVP: 143,88 €	

Con receta médica. Aportación reducida.
Subgrupo ATC: N03AX.

La *pregabalina* es un nuevo principio activo antiepiléptico que ha sido autorizado por la EMEA a través de

procedimiento europeo centralizado. Es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) con propiedades antiepilépticas, analgésicas y ansiolíticas, con un perfil similar (estructural y farmacológico) a la gabapentina. (1, 17-19).

Se encuentra indicada para adultos en el tratamiento del dolor neuropático periférico y en la epilepsia como tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Actúa uniéndose a la subunidad auxiliar (proteína $\alpha_2\text{-}\delta$) de los canales de calcio voltaje-dependientes a nivel del SNC, desplazando potencialmente a [^3H]-gabapentina y reduciéndose la liberación de varios neurotransmisores como glutamato, noradrenalina y sustancia P.

El intervalo de dosificación es amplio ya que oscila entre 150 mg/día (inicial) a 600 mg/día (máxima), siendo la dosis media de 300 mg/día; los incrementos de dosis se realizarán en intervalos de una semana. En caso de insuficiencia renal o pacientes ancianos, la dosis se debe ajustar y el tratamiento no puede interrumpirse de forma brusca sino gradualmente.

Se absorbe rápidamente en ayunas alcanzando la $C_{\text{máx}}$ a la hora de su administración oral con una biodisponibilidad alta (90%) e independiente de la dosis. No se une a proteínas plasmáticas y prácticamente no se metaboliza, eliminándose vía renal inalterada; su semivida de eliminación es de 6,3 horas y atraviesa la barrera hematoencefálica.

Su dossier clínico incluye 12 ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo en dolor neuropático (6 en neuropatía diabética, 5 en neuropatía post-herpética y 1 en ambas neuropatías) y 7 ensayos en epilepsia con ataques parciales refractarios al tratamiento (3 controlados y 4 no controlados):

- Dolor neuropático.- todos los estudios fueron randomizados, doble-ciego, controlados con placebo, de duración variable de 6-9 ó 13 semanas (dosificación tres veces/día ó dos veces /día respectivamente) en un total de aproximadamente 1.500 pacientes con neuropatía diabética y 1.200 con neuralgia postherpética. La principal variable de eficacia fue la reducción del dolor según la escala de dolor y como secundarias interferencias en el sueño, cambios de impresión global, etc. La eficacia fue superior en los grupos tratados con *pregabalina* vs. placebo y los intervalos de dosificación fueron

también similares en términos de eficacia y seguridad. Un estudio comparativo con amitriptilina en neuropatía diabética, la eficacia fue similar en ambos grupos. No hay más estudios comparativos con otros tratamientos estándar, como gabapentina.

- Epilepsia.- los tres estudios controlados fueron multicéntricos, randomizados, doble-ciego, controlados con placebo en grupos paralelos, en un total de 1.052 pacientes con ataques parciales refractarios a tratamientos estándar, tratados durante 11-12 semanas con *pregabalina* 2-3 veces/día. La principal variable de eficacia fue la proporción de respondedores (% de pacientes que por lo menos han reducido su frecuencia de ataques en un 50% en 28 días respecto a su frecuencia basal-inicial). Los resultados fueron similares en ambos regímenes posológicos.

En estos estudios las reacciones adversas más frecuentes fueron somnolencia (~23%) y mareos (~30%), cabe destacar también casos de edema periférico y ganancia de peso.

Se encuentra contraindicada en casos de hipersensibilidad así como en casos de intolerancia a galactosa, con deficiencia de Lapp lactasa o con mala absorción de glucosa-galactosa.

En los estudios de interacciones no ha mostrado ninguna significativa, que podría explicarse por su escaso metabolismo.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Pregabalina	150-300	1,78-2,60
Gabapentina	900-3.600	(1,61-2,14)*-(5,94-7,89)

(*)= amplia variabilidad de precios.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. *Drugdex Drug Evaluations*: Fulvestrant, Everolimus, Oxycodone, Pregabalin. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 123 (2005).
2. Fonseca Capdevilla E. Eficacia de eberconazol crema 1% frente a clotrimazol crema al 1% en pacientes con micosis cutáneas. *Piel* 2004; 19: 480-484.
3. Chapman TM, Perry CM. Everolimus. *Drugs* 2004; 64: 861-872.

4. Formica RN, Lorber KM, Friedman AL et al. The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36(2S): 495S-499S.
5. Eissen HJ et al. Everolimus in cardiac-transplant recipients (letter). *N Engl J Med* 2003; 349: 2271-2272.
6. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile: Fulvestrant (issue n° 04/06, june 2004). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/-FulvestrantNMP040603.pdf>
7. Anon. Fulvestrant for advanced breast cancer. *Med Lett Drug Ther* 2002; 44: 65-66.
8. McKeage K, Curran MP, Plosker GL. Fulvestrant- A review of its use in hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women with disease progression following antiestrogen therapy. *Drugs* 2004; 64: 633-648.
9. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile: Omacor® (monograph n° 4/03/01, april 2003). http://www.ukmi.nhs.uk/Med_info/stage4.asp
10. Covington MB. Omega-3 fatty acids. *Am Fam Physician* 2004; 70: 133-140.
11. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease- fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004; 328:30-35.
12. Rischitelli DG, Karbowicz SH. Safety and efficacy of controlled-release oxycodone: a systematic literature review. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 898-904.
13. Anon. Oxycodone and Oxycontin. *Med Lett Drug Ther* 2001; 43: 80-81.
14. Anon. Oxycodone par voie orale- pas d'avantage sur la morphine orale. *Rev Prescrip* 2002; 22: 649-651.
15. Fichas de novedades terapéuticas: CEVIME 2004 n° 92 (www.euskadi.net/sanidad).
16. Anon. Nuevos productos: Oxiconona. *PAM* 2004; 28 (272): 231-240.
17. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile: Pregabalin for neuropathic pain (issue n° 05/02, janaury 2005). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/pregabalinpilepsyNMP1104.pdf>
18. Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45 (S6): 19-27.
19. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.

OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS

En este apartado se informa brevemente de otros principios activos autorizados durante 2004 que no se encuentran financiados por el Sistema Nacional de Salud (EFP o a petición del propio laboratorio) o que están fuera del ámbito de prescripción en atención primaria (especialidades de uso hospitalario).

ADALIMUMAB

HUMIRA 40 mg 2 jer precarg PVL: 1.049,28 € Abbott Lab, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Subgrupo ATC: L04AA.

Adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral) de origen humano que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1-4).

Se encuentra indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) moderada-severa en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (incluyendo metotrexato) haya sido insuficiente.

Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

Debe ser utilizado por personal sanitario experimentado en el manejo de este tipo de fármacos, y administrado vía subcutánea en dosis semanales de 40 mg, en semanas alternas. La respuesta clínica se alcanza a las 12 semanas de tratamiento.

Su absorción y distribución son lentas, ya que alcanza la C_{máx} a los 5 días de su administración.

Su eficacia y seguridad han sido estudiadas en 4 ensayos clínicos (multicéntricos, controlados con placebo) en un total de 2.070 pacientes con AR que no habían respondido, al menos, a un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD) y duración variable (24-52 semanas), siendo la variable principal la respuesta ACR 20, 50 y 70 (valor que incluye numerosos conceptos, p.e. n° articulaciones doloridas e inflamadas, índice discapacidad, etc). Los valores obtenidos fueron muy superiores a placebo; sin embargo no hay por el momento estudios comparativos con otros fármacos de primera línea en el tratamiento de la AR, como etanercept o infliximab.

Esta contraindicado en hipersensibilidad, tuberculosis activa u otras infecciones severas u oportunistas, insuficiencia cardíaca moderada-severa. Se recomienda no utilizar en menores de 18 años, embarazo y lactancia debido a que no ha sido estudiada en estos grupos.

APREPITANT

EMEND 125 mg 1 caps + 80 mg 2 caps PVL: 59,42 € MSD España, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Subgrupo ATC: A04AD.

Aprepitant es un nuevo principio activo con acción antiemética que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1-5).

Se encuentra indicado, en la prevención de náuseas y vómitos, agudos y diferidos, que se asocian a la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino, como parte de un tratamiento en combinación.

Es un antagonista selectivo de elevada afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK₁) humana que se encuentran principalmente a nivel cerebral en zonas involucradas en la emesis; por lo tanto, su bloqueo produce una inhibición de la emesis.

Se administra durante 3 días, como parte de un régimen que incluye un corticosteroide y un antagonista 5-HT₃; la dosis recomendada es 125 mg el primer día una hora antes de la quimioterapia y 80 mg/día los otros dos días consecutivos por la mañana.

Su biodisponibilidad es del 59-67% dependiendo de la concentración, alcanzando la C_{max} a las 4 horas de su administración, con alta unión a proteínas plasmáticas (97%). Se metaboliza ampliamente a través de CYP3A4 eliminándose vía renal y biliar en proporciones similares; su semivida terminal es de 9-13 horas.

Su dossier clínico incluye dos ensayos en fase III, multicéntricos, randomizados, doble-ciego, en grupos paralelos y controlados con placebo en un total de 1.103 pacientes en tratamiento combinado con dexametasona+ondasetron. La eficacia se evaluó en términos de porcentaje de pacientes con respuesta completa (ausencia de emesis sin tratamiento de rescate) durante el primer ciclo en las 120 horas siguientes al tratamiento con cisplatino. Los resultados mostraron una diferencia significativa a favor del *aprepitant* (67,7% vs. 47,8% placebo). No se dispone de estudios comparativos frente a dexametasona+metoclopramida.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y la administración simultánea con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida, no recomendándose su uso en embarazo y lactancia. Se debe utilizar con precaución en caso de insuficiencia hepática, pacientes en tratamiento concomitante con fármacos que comparten metabolismo a través de CYP3A4 (por este motivo, presenta numerosas interacciones medicamentosas).

ATAZANAVIR

REYATAZ 100 mg 60 caps duras PVL: 445,50 € Bristol Meyers, S.L.
150 mg 60 caps duras PVL: 445,50 €
200 mg 60 caps duras PVL: 445,50 €

Con receta médica. Uso hospitalario.
Subgrupo ATC: J05AE.

Atazanavir es el sexto antirretroviral inhibidor de proteasa del VIH-1 comercializado en nuestro país, que presenta una estructura azapeptídica y ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1-5).

Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados y en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

Actúa como inhibidor de la proteasa del VIH-1 inhibiéndose la síntesis de numerosas proteínas y enzimas esenciales del virus y, como consecuencia, se impide la replicación viral.

La pauta posológica recomendada es de 300 mg/día administrada en dosis única y conjuntamente con 100 mg de ritonavir (que favorece su farmacocinética) durante la comida; no es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal.

Los datos farmacocinéticos son limitados, la C_{max} se alcanza a las 3 horas de su administración, con un 86% de unión a proteínas plasmáticas y metabolismo a través del isoenzima CYP3A4. Su eliminación es principalmente biliar y algo renal, con una semivida de 8,6 horas.

Del dossier clínico se destaca un único estudio pivotal randomizado, multicéntrico y abierto en 358 pacientes en los que se compara el *atazanavir*+ritonavir vs. *atazanavir*+saquinavir y vs. lopinavir+ritonavir (cada asociación incluyó también tenofovir+un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa). La variable principal de eficacia fue la diferencia promediada en cuanto al tiempo del cambio respecto al valor basal de RNA

viral a lo largo de 48 semanas y como secundarias el porcentaje de pacientes con < 400 copias/ml de RNA viral y los incrementos medios de los recuentos de las células CD4 respecto al valor basal, entre otras. Los resultados en todas las variables fueron similares sin diferencias significativas en las asociaciones *atazanavir*+ritonavir y lopinavir+ritonavir aunque fueron inferiores en el caso de *atazanavir*+saquinavir.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, insuficiencia hepática moderada-grave y administración concomitante con rifampicina o fármacos con metabolismo CYP3A4 y estrecho margen terapéutico o hierba de San Juan (hipérico). Se recomienda no utilizar durante el embarazo o lactancia.

En el estudio se observó que el *atazanavir* provocaba menos problemas lipídicos a diferencia de otros anti-retrovirales aunque mayor incidencia de ictericia e hiperbilirrubinemia.

BORTEZOMIB

VELCADE 3,5 mg/vial 1 vial PVL: 1.143,00 € Janssen-Cilag, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: L01XX32.

Bortezomib es un nuevo fármaco antineoplásico que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1,2,5).

Su indicación aprobada es en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido previamente al menos dos tratamientos y que presentan progresión de la enfermedad demostrada con el último de estos tratamientos.

Representa una nueva entidad farmacológica por su mecanismo de acción. Actúa inhibiendo, de forma selectiva y reversible, la actividad proteolítica de la quimotripsina del complejo proteico proteasoma 26S que regula la homeostasis celular (sobre todo de células neoplásicas); al inhibir el proteasoma se evita la progresión del ciclo celular y, como consecuencia, se produce la muerte de la célula neoplásica.

La dosis es de 1,3 mg/m² vía intravenosa, dos veces a la semana durante dos semanas seguida de un periodo de descanso de 10 días (todo ello se considera un ciclo de tratamiento); los pacientes con buena respuesta clínica se les administrará otros dos ciclos y, si no responden se puede llegar hasta 8 ciclos.

Su eficacia y seguridad han sido analizadas en dos ensayos clínicos en fase II, multicéntricos, abiertos y no comparativos en un total de 256 pacientes con mieloma múltiple refractario a otros tratamientos quimioterápicos a los que se les administró *bortezomib* sólo o asociado a dexametasona (en caso de no respuesta a monoterapia con *bortezomib*). La variable principal de eficacia se basó en la tasa global de respuesta que engloba tres categorías de pacientes (remisión completa, respuesta parcial y respuesta mínima) definida como la reducción al 100% de los niveles séricos y urinarios de la paraproteína (proteína M) y como secundarias la duración de respuesta, tiempo hasta la progresión y los índices de supervivencia. La tasa global de respuesta fue del 35% y la mediana de tiempo hasta la respuesta de 38 días y la de supervivencia de 17,5 meses. Por el momento, no hay estudios comparativos con otros tratamientos convencionales.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia hepática severa, desaconsejándose su uso en embarazo y lactancia. Debe utilizarse con precaución en insuficiencia renal y vigilar estrechamente los parámetros hemáticos, la función cardiaca durante el tratamiento, así como pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores/inductores del CYP3A4.

CARGLÚMICO, ACIDO

CARBAGLU 200 mg 15 comp disp PVL: 1.052,00 € Orphan Europe, S.L.
60 comp disp PVL: 4.208,00 €

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: A16AA05.

El *ácido carginámico* es un nuevo fármaco que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (5).

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hiperamonemia debida a una deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS). Ésta es una enfermedad congénita muy poco frecuente (rara) en la que se encuentra afectado el ciclo de la urea provocando un defecto grave en la eliminación de amoniaco que se acumula y, en muchos casos, tiene consecuencias fatales.

El *ácido carginámico* es un análogo estructural del N-acetilglutamato (activador natural de la carbamilfosfato sintetasa, primer enzima del ciclo de la urea) con lo que se activa dicho ciclo y como consecuencia se reducen los niveles plasmáticos de amoniaco

incrementándose los de urea en sangre y orina. Constituye el primer tratamiento específico para esta enfermedad.

El tratamiento puede comenzar incluso el primer día de vida, siendo la dosis inicial de 100-250 mg/kg, debiendo ajustarse de forma individualizada con el fin de mantener unos niveles plasmáticos de amonio normales; las dosis de mantenimiento oscilan entre 10-100 mg/kg; se recomienda dividir la dosis diaria total en 2-4 dosis antes de las comidas.

Los datos farmacocinéticos son escasos, sólo se ha visto que la $C_{máx}$ se alcanza a las 3 horas de su administración, su semivida terminal es de 5,6 horas y sólo se excretó inalterada por orina el 5% en 24 horas.

Dado que es una enfermedad rara, los datos de eficacia parten de la observación retrospectiva de 20 pacientes con hiperamonemia de diferente origen, de los cuales sólo 12 la presentaban por déficit de la NAGS y fueron tratados de forma crónica con *ácido carglúmico*; en estos casos se demostró que el *ácido carglúmico* inducía una rápida normalización de los niveles plasmáticos de amoniaco en 24 horas y, cuando el tratamiento era instaurado antes de las lesiones cerebrales irreversibles, los pacientes experimentaron un crecimiento y desarrollo psicomotor normales.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, no debiendo utilizarse en embarazo ni lactancia. Se recomienda un control de la función hepática, renal y cardíaca, dada la escasa disponibilidad de datos acerca de su seguridad.

CETUXIMAB

ERBITUX 2 mg/ml 1 vial 50 ml PVL: 196,22 € Merck Farma Química, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Subgrupo ATC: L01XC.

El *cetuximab* es un nuevo anticuerpo monoclonal IgG₁ que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1,2).

Se encuentra indicado, en combinación con irinotecan, para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.

Actúa sobre el receptor del EGFR implicado en la supervivencia y progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración e invasión/metástasis celular. El bloqueo de estos receptores hace disminuir su disponibilidad y, como consecuencia, se afectan las funciones de las células tumorales.

Se administra una vez a la semana en dosis inicial de 400 mg/m² y posteriores de 250 mg/m² en perfusión intravenosa durante 120 ó 60 minutos (según dosis), administrando previamente un antihistamínico.

Su farmacocinética es dosis-dependiente. Las concentraciones séricas alcanzaron niveles estables a las tres semanas y su semivida de eliminación es prolongada (70-100 horas).

El principal ensayo clínico, abierto, randomizado, multicéntrico, en fase II analizó la eficacia del *cetuximab* en monoterapia o asociado a irinotecan en 329 pacientes. Se observó la eficacia de ambos regímenes en términos de tasa de respuesta objetiva, de control de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión, viendo que el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia.

Está contraindicado en hipersensibilidad y se recomienda no utilizar durante el embarazo o lactancia.

DIBOTERMINA ALFA

INDUCTOS 12 mg 1 vial PVL: 2.700 € Wyeth Farma, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: M05BC01.

La *dibotermina alfa* es un nuevo principio activo implantable quirúrgicamente, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es una proteína ósteoinductiva (forma recombinante de la proteína-2 humana morfogénica) que induce la formación de tejido óseo en el lugar del implante. (5).

Se encuentra indicada en el tratamiento de fracturas agudas de tibia en adultos como adyuvante al cuidado estándar con reducción de fractura abierta y fijación intramedular.

Actúa en el lugar del implante uniéndose a los receptores de las células mesenquimatosas haciendo que se diferencien en células formadoras de cartílago y células

formadoras de hueso, favoreciéndose el proceso de formación ósea.

Dadas su especiales características, no se dispone de estudios ni datos farmacocinéticos.

Debe ser utilizado por un cirujano especializado y debe ser implantado después de haber completado el tratamiento estándar de la fractura y la cicatrización de la herida, es decir, en el momento en el que el tejido blando está cerrado. El volumen a implantar depende de la anatomía de la fractura.

Su eficacia y seguridad ha sido determinada en un ensayo clínico pivotal, multinacional, randomizado, controlado y simple-ciego en 450 pacientes con fracturas abiertas de tibia que requerían tratamiento quirúrgico. En él se observó que se aumentó la probabilidad de cicatrización de las fracturas y se redujeron el número de intervenciones secundarias y subsiguientes.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, inmadurez esquelética, infección activa en el lugar de la fractura, embarazo, enfermedad de Paget y otras patologías relacionadas.

EMCITRABINA

EMTRIVA	10 mg/ml	170 ml sol oral	PVL: 35,02 €	Gilead Sciences, S.L.
	200 mg	30 cáps	PVL: 150,36 €	

Con receta médica. Uso hospitalario.
Subgrupo ATC: J05AF.

La *emcitrabina* es el octavo nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa comercializado en nuestro país, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es un análogo sintético del nucleósido citosina con actividad específica sobre los virus VIH (tipo 1 y 2) y de la hepatitis B. (3-5).

Su indicación autorizada es como tratamiento en adultos y niños infectados por el VIH-1, en combinación con otros antirretrovirales (esta indicación se basa en estudios en pacientes naive y en pacientes pretratados con control virológico estable. No se dispone de experiencia de uso en pacientes que están fracasando con su régimen actual o que han fracasado a múltiples regímenes terapéuticos).

Su forma activa es trifosforilada y, como todos los fármacos de su grupo, inhibe, de forma competitiva, la transcriptasa inversa del VIH-1 produciendo una interrupción de la cadena de ADN viral.

La dosis recomendada es de 200 mg/día, no requiriéndose ajuste de dosis en ancianos pero sí en caso de insuficiencia renal; sin embargo en insuficiencia hepática, por el momento, se desconoce pero se cree que, por su farmacocinética, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis. La formulación en solución oral está recomendada para lactantes mayores de 4 meses y pacientes que no pueden tragar o con insuficiencia renal.

Se absorbe rápida y extensamente por vía oral, alcanzando la $C_{máx}$ a las 1-2 horas de su administración con una biodisponibilidad del 93% (cápsulas) y del 75% (solución oral). Presenta escaso metabolismo, excretándose principalmente por riñón con una semivida de eliminación de 10 horas.

Su dossier clínico incluye 3 estudios principales, randomizados y controlados (2 doble-ciego y 1 abierto) en un total de 919 pacientes adultos con VIH-1 tratados durante 48 semanas. En ellos se comparó, en tratamientos combinados, la *emcitrabina* con estavudina o lamivudina. La principal variable de eficacia varía ligeramente según el estudio: en el estudio comparativo con estavudina fue el porcentaje de respuesta según pacientes con RNA viral < 50 copias/ml después de las 24 y 48 semanas de tratamiento y en el estudio comparativo con lamivudina fue el porcentaje de respuesta según pacientes con RNA viral < 400 copias/ml después de las 48 semanas de tratamiento. Los resultados obtenidos, después de 48 semanas, mostraron eficacia de la *emcitrabina* superior a estavudina (72,9% *emcitrabina* vs. 55,6% estavudina) y no inferior a lamivudina (77% *emcitrabina* vs. 82% lamivudina).

También hay 2 estudios abiertos en 122 niños (rango de edad: lactantes mayores de 4 meses y 18 años) en los que se observó la eficacia y seguridad de la *emcitrabina* durante 24 semanas de tratamiento, alcanzando resultados satisfactorios con el 89% de los pacientes con RNA viral < 400 copias/ml y el 70%, respectivamente.

Por el momento, no hay estudios del uso de la *emcitrabina* en pacientes en los que esté fracasando su régimen actual así como tampoco en niños lactantes menores de 4 meses, ni en monoterapia.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, no recomendándose su uso en monoterapia, embarazo y lactancia; debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática y fármacos que compartan su vía de eliminación por secreción tubular activa.

IBRITUMOMAB Tiuxetan

ZEVALIN 1,6 mg/ml 4 viales PVL: 10.137 € Schering España

Con receta médica. Uso hospitalario.
Subgrupo ATC: L01XC.

El *ibritumomab* es un anticuerpo monoclonal recombinante de origen murino, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1).

Ibritumomab marcado con itrio-90 (⁹⁰Y) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab.

Actúa uniéndose específicamente al antígeno CD20 que se localiza en los linfocitos B (tanto malignos como normales), lo que hace destruir las células diana y las vecinas.

Debe ser manejado por personal sanitario especializado en el manejo de radionúclidos y administrado, previo al rituximab, en perfusión intravenosa en dosis dependiente del número de plaquetas:

- Con 150.000 plaquetas/mm³ o más.- 15 MBq/kg peso corporal hasta un máximo de 1.200 MBq.
- Con menos de 150.000 plaquetas/mm³.- 11 MBq/kg peso corporal hasta un máximo de 1.200 MBq.

Su seguridad y eficacia han sido evaluadas en tres ensayos clínicos: dos multicéntricos, controlados y abiertos en un total de 200 pacientes (uno en fase III randomizado y comparativo vs. rituximab y otro en fase II no-randomizado) y el otro multicéntrico y abierto en fase II en un total de 30 pacientes. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta global utilizando los criterios IWRC (Internacional Workshop Response Criteria) y como secundarias el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad y la duración de la respuesta. Los resultados mostraron la eficacia del *ibritumomab* siendo superior a rituximab en el ensayo comparativo con una tasa de respuesta global de 80% vs. 56% del rituximab.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad al principio activo, cloruro de itrio u otras proteínas murinas, embarazo y lactancia.

MIGLUSTAT

ZAVESCA 100 mg 84 cáps PVL: 6.669 € Actelion Pharms España, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: A16AX06.

El *miglustat* es un nuevo principio activo, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1,4,5).

Su indicación aprobada es en el tratamiento oral de la enfermedad de Gaucher tipo I leve o moderada, utilizándose únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo.

Actúa inhibiendo la glucosilceramida sintasa, enzima responsable de la primera fase de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos; ello origina una disminución de la síntesis de la glucosilceramida lo cual favorece su no acumulación en los lisosomas (en la enfermedad de Gaucher se encuentra afectada su degradación y se acumula) y así se limita la progresión de la enfermedad.

La dosis inicial es de 100 mg, 3 veces/día, requiriendo ajuste en caso de insuficiencia renal.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C_{máx} a las dos horas de su administración sin unirse a proteínas plasmáticas.

Su dossier clínico incluye tres ensayos clínicos (2 abiertos no comparativos y uno abierto, randomizado y comparativo vs. imiglucerasa, en monoterapia o asociados entre sí) en un total de 82 pacientes. En los estudios no comparativos se vió la eficacia del *miglustat* en términos de una disminución de la hepato y esplenomegalia y un aumento de la concentración de hemoglobina y del recuento de plaquetas; en el estudio comparativo la eficacia fue ligeramente superior en el grupo tratado con *miglustat* + imiglucerasa en términos de una disminución de la hepato y esplenomegalia y en el grupo tratado con imiglucerasa en el aumento del recuento de las plaquetas.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y embarazo, no debiendo ser utilizado durante la lactancia ni en menores de 18 ni mayores de 70 años por no tener experiencia de uso. Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B₁₂, evaluación neurológica basal y de las funciones cognitivas.

ZOLEDRÓNICO, ácido

ZOMETÁ 4 mg 1 vial 5 ml sol perf PVL: 261,60 € Novartis Fca, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: M05BA08.

El *ácido zoledrónico* es el octavo bifosfonato comercializado en España, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. (1).

Se encuentra indicado en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto -ERE- (fracturas patológicas, compresión medular, radiación o cirugía ósea, o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con procesos malignos avanzados con afectación ósea y en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

Actúa como el resto de los bifosfonatos inhibiendo la resorción ósea osteoclástica, aunque se desconoce su mecanismo de acción. También se ha visto que presenta propiedades antitumorales.

La dosis recomendada es de 4 mg administrados en perfusión intravenosa durante 15 minutos, cada 3-4 semanas en el caso de prevención de ERE, ya que en caso de HIT no se dispone de datos de repetición de tratamiento.

Presenta una eliminación trifásica con tres semividas de eliminación: dos rápidas de 0,24 y 1,87 horas y una lenta de 146 horas. No se metaboliza excretándose vía renal.

Su eficacia y seguridad han sido evaluadas principalmente en dos ensayos clínicos pivotaes, multicéntricos, randomizados, doble-ciego, en grupos paralelos y comparativos vs. pamidronato en un total de 287 pacientes con HIT; la principal variable de eficacia fue el porcentaje de respuesta completa definida como la reducción de los niveles de calcio a 2,70 mmol/l (10,8 mg/dl) en los primeros 10 días de tratamiento. La eficacia en ambos grupos fue similar.

En el caso de prevención de ERE los tres estudios realizados, uno de ellos comparativo vs. pamidronato han mostrado una eficacia similar de ambos fármacos.

Se encuentra contraindicado en embarazo, lactancia e hipersensibilidad a bifosfonatos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. *Drugdex Drug Evaluations*: Adalimumab, Aprepitant, Atazanavir, Bortezomib, Cetuximab, Ibritumomab Miglustat, Zoledronic acid. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 123 (2005).
2. *P&T Quik Reports*: Adalimumab, Aprepitant, Atazanavir, Bortezomib, Cetuximab. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 123 (2005).
3. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile (<http://www.ukmi.nhs.uk/New-Material/html/docs/>):
 - i. Adalimumab (issue nº 04/03.b, november 2003).
 - ii. Aprepitant (issue nº 04/04, march 2004).
 - iii. Atazanavir (issue nº 04/15, december 2003).
 - iv. Emcitrabine (issue nº 04/03, march 2004).
4. Anon. Rayon de nouveautés à l'hôpital.
 - i. Adalimumab. *Rev Prescrip* 2004; 251: 416-421.
 - ii. Aprepitant. *Rev Prescrip* 2004; 254: 648-652.
 - iii. Atazanavir. *Rev Prescrip* 2002; 253: 576.
 - iv. Emcitrabine. *Rev Prescrip* 2004; 254: 65-66.
 - v. Miglustat. *Rev Prescrip* 2004; 258: 95.
5. Anon. Nuevos productos:
 - i. Aprepitant. *PAM* 2004; 29 (276): 703-711.
 - ii. Atazanavir. *PAM* 2004; 29 (277): 825-830.
 - iii. Bortezomib. *PAM* 2004; 29 (279): 1046-1052.
 - iv. Carglúmico ácido. *PAM* 2004; 29 (273): 351-353.
 - v. Dibotermina alfa. *PAM* 2004; 29 (272): 245-248.
 - vi. Emcitrabina. *PAM* 2004; 29 (276): 712-717.
 - vii. Miglustat. *PAM* 2004; 29 (272): 241-244.

NOVEDADES EN PRINCIPIOS ACTIVOS YA AUTORIZADOS

En este apartado se comenta, de forma breve, especialidades nuevas autorizadas durante el 2004 que contienen principios activos ya comercializados pero, que por su distinta indicación, forma farmacéutica, vía administración, dosificación, etc., han representado *novedad terapéutica*.

BUSULFANO

BUSILVEX 6 mg/ml 8 amp 10 ml PVL: 2.185 € Pierre Fabre Ibérica

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: L01AB01.

El *busulfano* es un agente alquilante antineoplásico que se encontraba formulado en comprimidos; esta

forma inyectable es una nueva vía de administración y una alternativa a la vía oral por lo que representa una novedad terapéutica. Esta formulación ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Esta especialidad, seguida de ciclofosfamida, (BuCy2) está indicada como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en pacientes adultos, cuando se considera que la combinación es la opción más viable.

**ETAMBUTOL+ISONIAZIDA+
PIRIZINAMIDA+RIFAMICINA**

RIMSTAR 275/75/400/165 mg 60 comp PVP: 33,25 € Sandoz Fca.

Con receta médica. Aportación reducida y T.L.D..
Código ATC: J04AM02.

Esta especialidad es una nueva asociación antituberculosa a dosis fijas ya que se incorpora el principio activo "etambutol" a la asociación isoniazida+pirazinamida+rifamicina (ya existente) por lo que representa una nueva alternativa y, por ello, novedad terapéutica. Esta asociación ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo.

Se encuentra indicada como tratamiento inicial de la tuberculosis de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

LEVODOPA+CARBIDOPA+ENTACAPONA

STALEVO 50/12,5/200 mg 100 comp PVP: 125,65 € Novartis Fca., S.A.
100/25/200 mg 100 comp PVP: 131,24 €
150/37,5/200 mg 100 comp PVP: 134,96 €

Con receta médica. Aportación reducida.
Subgrupo ATC: N04BA.

Esta especialidad es una nueva asociación antiparkinsoniana a dosis fijas ya que se incorpora el principio activo "entacapona" a la asociación levodopa+carbidopa (ya existente) por lo que representa una nueva alternativa y, por ello, novedad terapéutica. Esta asociación ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Se encuentra indicada en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan fluctuaciones motoras de final de dosis y que no se han estabilizado con el tratamiento con levodopa/inhibidor de dopa descarboxilasa.

METFORMINA+ROSIGLITAZONA

AVANDAMET 1/500 mg 112 comp PVP: 40,62 € Glaxo-Wellcome, S.A.
2/1000 mg 56 comp PVP: 40,62 €
2/500 mg 112 comp PVP: 60,54 €
4/1000 mg 56 comp PVP: 60,54 €

Con receta médica. Aportación reducida.
Subgrupo ATC: A10BD.

Esta especialidad es una nueva asociación antidiabética a dosis fijas ya que se incorpora el principio activo "rosiglitazona" a la metformina por lo que representa una nueva alternativa y, por ello, novedad terapéutica. Esta asociación ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Se encuentra indicada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente pacientes con sobrepeso, que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis tolerada máxima de metformina oral administrada sola.

METILFENIDATO

CONCERTA 18 mg 30 comp lib prol PVP: 57,62 € Janssen Cilag
36 mg 30 comp lib prol PVP: 78,42 €

Con receta médica. Aportación: 40%.
Subgrupo ATC: N06BA04.

Esta especialidad es una nueva forma farmacéutica de liberación prolongada de metilfenidato, por lo que representa una novedad terapéutica; ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo, siendo el país de referencia Gran Bretaña.

Se encuentra indicada como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños mayores de 6 años y adolescentes cuando otras medidas, por sí mismas, son insuficientes.

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

VISTABEL 4 unid allergan/0,1 ml polvo vial PVP: -- € Allergan, S.A.

Con receta médica. No incluida en la prestación farmacéutica del SNS.

Subgrupo ATC: M03AX01.

Esta especialidad es una nueva presentación de la toxina botulínica tipo A con una nueva indicación, por lo que representa una novedad terapéutica. Ha sido

autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo, siendo el país de referencia Francia.

Se encuentra indicada para la mejoría temporal en la apariencia de las líneas verticales de intensidad moderada a grave entre las cejas al fruncir el entrecejo, en adultos de menos de 65 años de edad, cuando la gravedad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente.