

# Nuevos principios activos: revisión 2006

Este es el decimosexto 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 2006, completando las informaciones individuales que no se publicaron en el volumen anterior.

Todos ellos se encuentran en los Medicamentos con autorización de comercialización otorgada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2006, algunos de los cuales saldrán al mercado durante 2007.

En 2006 se han autorizado **706 medicamentos** (que corresponden a 1.348 formatos) y de los cuales hay:

- Uso Hospitalario 86 ( 139 formatos)
- Diagnóstico Hospitalario 36 (76 formatos)

- Publicitarias 51 (81 formatos)
- Prescripción normal con Receta 533 (1052 formatos)

Este último año se han registrado **21 nuevos principios activos** contenidos en **30 medicamentos** que incluyen **31 formatos**<sup>1</sup>.

Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos ATC (Tabla I) los más numerosos han sido los grupos terapéuticos A (Tracto alimentario y Metabolismo), J (Antiinfecciosos) y V (Varios) con 4 principios activos nuevos cada uno.

La mayoría de los medicamentos que incluyen estos nuevos principios activos son de Uso hospitalario (11) que representa más del 50% de los mismos; otro dato a destacar es que casi su totalidad (19 de ellos) han sido autorizados por el procedimiento europeo centralizado.

**TABLA I**  
**GRUPO Y ACTIVIDAD DE LOS "NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUTORIZADOS EN 2006"**

GRUPO A.T.C.	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	ACTIVIDAD/EFEECTO
* A (Tracto Alimentario y Metabolismo)	ALGLUCOSIDASA ALFA <sup>© (2,3)</sup>	50 mg vial	Enzimática
	GALSULFASA <sup>© (2,3)</sup>	1 mg/ml vial	Enzimática
	INSULINA GLULISINA <sup>©</sup>	100 UI/ml iny	Hipoglucemiante (Antidiabético)
	PALONOSETRÓN <sup>© (2)</sup>	250 mg vial	Antiemético (anti 5HT <sub>3</sub> )
* H (Prep. Hormonales sistémicos, excl. horm.sexuales e insulinas)	HORMONA PARATIROIDEA <sup>©</sup>	100 mcg iny	Osteogénico
* J (Antiinfecciosos sistémicos)	DAPTOMICINA <sup>© (2)</sup>	350 mg vial	Antibiótico frente a Gram (+)
	POSACONAZOL <sup>© (2)</sup>	40 mg/ml susp oral	Antiifúngico
	TIGECICLINA <sup>© (2)</sup>	50 mg/5 ml	Tetraciclina
	TIPRANAIVIR <sup>© (2)</sup>	250 mg cáps	Antirretroviral (IP)

1. En todas las monografías se han utilizado las *fichas técnicas* de los medicamentos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 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 EMA en el caso de los autorizados por procedimiento centralizado o los *Informes de evaluación* elaborados por la AEMPS para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional o de reconocimiento mutuo europeo.

**TABLA I (cont.)  
GRUPO Y ACTIVIDAD DE LOS "NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS AUTORIZADOS EN 2006"**

GRUPO A.T.C.	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	ACTIVIDAD/EFECTO
* L (Antineoplásicos e Inmunomoduladores)	ERLOTINIB® <sup>(1)</sup>	25, 100 y 150 mg comp	Inhibidor factor HER1/EGFR
	SORAFENIB® <sup>(1)</sup>	200 mg comp	Inhibidor tirosin-quinasa
	SUNITINIB® <sup>(1,3)</sup>	12.5, 25 y 50 mg cáps	Inhibidor tirosin-quinasa
* N (Sistema Nervioso)	OXIBATO SÓDICO® <sup>(2,3)</sup>	500 mg/ml sol oral	Anti-catapléjico
	ROTIGOTINA®	4, 6, 8 y 2+4+6+8 mg parches	Antiparkinsoniano
	VARENICLINA® <sup>(4)</sup>	0.5 y 1 mg comp	Antagonista de la nicotina
* R (Ap. respiratorio)	OMALIZUMAB® <sup>(1)</sup>	150 mg vial iny	Anticuerpo monoclonal
* S (Organos de los sentidos)	PEGAPTANIB® <sup>(2)</sup>	0,3 mg jeringa	Antagonista factor VEGF
* V (Varios)	AMINOLEVULINATO HEXILO <sup>RM</sup> <sup>(1)</sup>	85 mg vial	Fotosensibilidad
	DEXRAZOXANO <sup>RM</sup> <sup>(2)</sup>	500 mg sol perf	Cardioprotector (de las antraciclinas)
	GADOFOSVESET® <sup>(4)</sup>	0.25 mmol/ml vial	Contraste radiológico (RMN)
	PALIFERMINA® <sup>(2)</sup>	6.25 mg vial	Citoprotector (regenerador epitelial)

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

(3)= Medicamento Huérfano. (4)= No incluido en la prestación farmacéutica.

© = Autorizado por procedimiento europeo "Centralizado". **RM** = Autorizado por procedimiento europeo "Reconocimiento Mutuo".

### AMINOLEVULINATO DE HEXILO<sup>(1,2)</sup>

HEXVIX 85 mg 1 vial 10 ml PVP: 465,54 €

Ge Healthcare Bio-sciences S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación: 40%.  
Subgrupo ATC: V04CX.

Es un nuevo principio activo de uso diagnóstico que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo de reconocimiento mutuo, siendo el país de referencia Suecia. Es un derivado del ácido 5-aminolevulínico, precursor del fotosensibilizador endógeno protoporfirina IXa (PpIXa), con estructura similar al aminolevulinato de metilo (ya autorizado en nuestro país en el año 2005 pero con indicaciones muy diferentes<sup>2</sup>).

Se encuentra indicado en la detección del cáncer de vejiga en pacientes con cáncer de vejiga conocido o alta sospecha del mismo conforme a los resultados de p.e.

2. Ver Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 108.

una citoscopia de cribado o de una citología urinaria positiva. La citoscopia de fluorescencia con luz azul se debería utilizar como método adyuvante a la citoscopia estándar con luz blanca para servir de guía en los procedimientos de toma de biopsias.

El *aminolevulinato de hexilo* (ALH) es un precursor fisiológico de porfirinas naturales, que al administrarse intravesicalmente produce una acumulación de éstas en las lesiones de la pared vesical. Las porfirinas son compuestos fluorescentes y fotoactivos que emiten luz roja en presencia de luz azul, lo que permite detectar lesiones premalignas y malignas.

Se administra en la vejiga a través de catéter, 50 ml de la solución reconstituida, debiendo tenerlo el paciente en la vejiga durante 60 minutos; una vez evacuada la vejiga se realiza exploración citoscópica con luz azul y con blanca con el fin de obtener un mapa de todas las lesiones existentes.

Los únicos datos disponibles en cuanto a su farmacocinética son: elevada concentración de ALH en la pared vesical tras su administración y biodisponibilidad sistémica del 5-10%.

Se han realizado varios ensayos clínicos para determinar la eficacia diagnóstica y la seguridad clínica del ALH. Destacan tres estudios comparativos con método diagnóstico estándar (citoscopias con luz blanca), todos ellos fueron abiertos y multicéntricos e incluyeron un total de 759 pacientes con sospecha de cáncer de vejiga. La principal variable de eficacia fue el número de tumores detectados y contrastados mediante biopsia. Los resultados en los tres estudios mostraron un número significativamente mayor de carcinomas “in situ” detectados con citoscopias con luz azul y ALH (97-92%) vs. citoscopias con luz blanca (46-68%).

La mayor parte de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos fueron leves y transitorias citándose como mas frecuentes: disuria, espasmo, dolor vesical, cefalea, náuseas, vómitos y pirexia.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, porfiria y en mujeres en edad fértil, no debiendo utilizarse en pacientes con alto riesgo de inflamación vesical.

Por el momento no hay estudios específicos sobre interacciones con este fármaco.

Dado que no hay ningún otro medicamento aprobado para utilizar conjuntamente con la citoscopia en la detección del cáncer de vejiga, no se puede establecer un coste comparativo.

La citoscopia con ALH se puede considerar como un método adyuvante a la citoscopia estándar con luz blanca sirviendo de guía en los procedimientos de toma de biopsias.

### HORMONA PARATIROIDEA<sup>(3-8)</sup>

PREOTACT 100 mg 2 cart sol inyec PVP: 399,13 €

Nycomed Spain S.L.

Con receta médica. Aportación: 40%.

Código ATC: H05AA03.

Este medicamento contiene la *hormona paratiroidea* (PTH) humana y ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es de origen recombinante y su estructura es idéntica al polipéptido de 84 aminoácidos de la hormona natural intacta (1-84) siendo similar a la teriparatida la cual difiere en que su estructura es sólo la secuencia activa N-terminal (1-34) de la hormona natural.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmeno-páusicas con alto riesgo de fracturas.

Actúa, como la hormona paratiroidea humana, sobre los osteoblastos favoreciendo la formación del

hueso, aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio así como la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfatos por el riñón.

La dosis recomendada es de 100 mcg administrada una vez al día de forma subcutánea junto a un complemento de calcio y vitamina D. Por los datos disponibles no se recomienda su uso por un periodo superior a 24 meses que, en caso de necesitarse, será sustituido por un bifosfonato que aumenta la densidad ósea. No se requiere ajuste de dosis en ningún caso de insuficiencia renal ó hepática ni en ancianos, no debiendo utilizarse en menores de 18 años por falta de experiencia de uso en este grupo de población. Durante el tratamiento debe controlarse el nivel de calcio sérico y/o urinario, sobre todo en los meses 1, 3 y 6.

En cuanto a su farmacocinética, la C<sub>máx</sub> la alcanza en 1-2 horas de su administración con una biodisponibilidad absoluta del 55%. Se metaboliza a nivel hepático siendo excretada principalmente vía renal.

El dossier clínico incluye varios ensayos clínicos para determinar la pauta posológica y su farmacocinética, destacándose, una vez seleccionada 100 mcg como dosis óptima, un ensayo en fase III controlado frente a placebo, aleatorizado y doble-ciego (TOP), una extensión para evaluar su seguridad (OLES) y dos ensayos en combinación con alendronato (PaTH) o terapia hormonal sustitutiva (POWER). El ensayo TOP, valoró la incidencia de fracturas en 2.532 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la reducción del riesgo relativo de una nueva fractura fue del 61% en el grupo de *hormona paratiroidea* (PTH) con respecto al grupo placebo a los 18 meses, lo que significa que menos pacientes (17, 1.32%) en el grupo de PTH experimentaron al menos una nueva fractura vertebral que en el grupo placebo (42, 3.37%), la reducción fue más relevante en pacientes de alto riesgo. El estudio PaTH mostró que el tratamiento secuencial con PTH seguido de alendronato, se asoció con un beneficio terapéutico en términos de incremento en la densidad mineral ósea con respecto a la monoterapia. Por el momento, no hay ningún estudio comparativo con su fármaco mas similar la “teriparatida”.

En los ensayos clínicos las reacciones adversas notificadas como mas frecuentes fueron debidas a su actividad farmacodinámica: hipercalcemia transitoria (25,3%) e hipercalciuria (39,3%) asi como náuseas (13,5%).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a PTH, alteraciones en el metabolismo de fósforo-calcio, osteopatías metabólicas, elevaciones de fosfatasa alcalina en hueso, pacientes previamente tratados con radioterapia ósea y en insuficiencia renal o hepática severa, debiéndose utilizar con precaución en pacientes tratados con glucósidos cardíacos, no recomendándose su uso en embarazo y lactancia, ni en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos en estos grupos.

Por el momento no hay descritas interacciones y es improbable que se produzcan dado que su metabolismo no es a través de enzimas hepáticos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Hormona PTH	100 mcg	14,25
Teriparatida	20 mcg	14,25
Alendronato	10 mg	0,79

Existen varios aspectos por dilucidar con respecto a la PTH: ventajas frente a teriparatida (incluyendo posible menor incidencia de osteosarcoma e incidencia de hipercalcemia), uso en combinación con otros agentes, falta de datos en fracturas de cadera. En principio se le considera como fármaco de 2ª ó 3ª línea, debiendo reservarse para pacientes con osteoporosis severa, con elevado riesgo de fracturas, cuando otros agentes han fracasado.

### INSULINA GLULISINA<sup>(3, 9-12)</sup>

APIDRA OPTISET 100 UI/ml 5 plumas prec 3ml PVP: 46,97 €  
Aventis Pharma S.A.

Con receta médica. Aportación reducida (TLD).  
Código ATC: A10AB06.

La *insulina glulisina* es un nuevo tipo de insulina de acción rápida que ha sido evaluada por la EMEA y autorizada por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es un análogo de la insulina humana regular obtenida por técnicas de DNA recombinante en *Escherichia coli* que difiere estructuralmente de ella solamente por 2 aminoácidos en la cadena B proteica.

Se encuentra indicada en el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus.

Como todas las insulinas, actúa principalmente sobre el metabolismo de la glucosa reduciendo sus niveles en sangre estimulando la captación de glucosa periférica (sobre todo en músculo esquelético y grasa) e inhibiendo la producción de glucosa hepática. También presenta otras acciones como es: inhibición de la lipólisis y de la proteólisis y estimulación de la síntesis de proteínas.

Aunque es similar a la insulina humana, presenta un comienzo de acción más rápido y una duración de acción mas corta, lo que permite administrarla poco antes o después de las comidas (15'). La dosis debe

ajustarse de forma individual y siempre junto a un régimen que incluya una insulina de acción prolongada o intermedia o un análogo de insulina basal; puede también utilizarse con agentes hipoglucemiantes orales y administrarse vía subcutánea.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la *insulina glulisina* se absorbe dos veces mas rápidamente que la insulina humana regular, alcanzando al Cmax a los 55' de su administración con una biodisponibilidad absoluta del 70%.

La eficacia y seguridad de la *insulina glulisina* han sido evaluadas principalmente en cuatro ensayos clínicos (3 en diabetes mellitus tipo 1 y uno en tipo 2) multicéntricos, controlados, aleatorizados, abiertos en grupos paralelos y comparativos: 1 con insulina lispro, 1 pequeño con insulina aspart y 2 con insulina rápida humana, en un total de 2.120 pacientes. La principal variable de eficacia fue la variación en el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y como secundarias: nivel de glucosa en ayunas y a lo largo del día, control de peso e incidencia de hipoglucemia. En todos los estudios la eficacia de la *insulina glulisina* fue similar al grupo control comparativo tanto en diabetes tipo 1 como tipo 2.

En cuanto al perfil de reacciones adversas en los ensayos clínicos ha sido similar al resto de las insulinas, destacándose la hipoglucemia.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad e hipoglucemia, debiendo utilizarse con precaución y bajo monitorización durante el embarazo y lactancia, por ausencia de datos.

Por el momento no hay interacciones descritas aunque debe utilizarse con precaución y ajustar la dosis si se administra conjuntamente con medicamentos que afecten el metabolismo de la glucosa: IECA, IMAO, simpaticomiméticos, etc.

COSTE*	Presentación	Euros
Insulina glulisina	100 UI/ml 5 plumas prec 3ml	46,97
Insulina lispro		46,97
Insulina aspart		46,04

(\*) Dado que la dosis es individualizada no se puede establecer un coste comparativo entre ellas, por lo que se especifica el precio total del medicamento.

La *insulina glulisina* es la tercera insulina análoga a la humana de acción corta, junto a la insulina lispro e insulina aspart, que se ha autorizado en nuestro país, con una eficacia y perfil de seguridad similar, por lo que representa una alternativa mas en la terapéutica de la diabetes mellitus.

**ROTIGOTINA**<sup>(8, 13-17)</sup>

<b>NEUPRO</b>	4 mg	28 parches	PVP: 105,19 €
	6 mg	28 parches	PVP: 136,74 €
	8 mg	28 parches	PVP: 158,81 €
	2+4+6+8 mg	28 parches	PVP: 128,87 €

C.E.PA Schwarz Pharma, S.L.

Con receta médica. Aportación reducida.

Código ATC: N04BC09.

La *rotigotina* es un nuevo antiparkinsoniano que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado, siendo el primero que es formulado en forma de parche transdérmico. Es un agonista dopaminérgico de tipo no ergolíneo, similar a los ya autorizados ropirinol y pramipexol, análogo estructural a dopamina y apomorfina.

Está indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia o en combinación con levodopa en los siguientes casos: a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico.

Se aplica una vez al día (aproximadamente a la misma hora), comenzando con una dosis de 2 mg/24 horas, con incrementos semanales de 2 mg/ 24 horas hasta la dosis efectiva máxima, que oscila según la respuesta del paciente entre 6-8 mg/24 horas alcanzándose en 3 ó 4 semanas, respectivamente.

La *rotigotina* se libera del parche de forma continua (aproximadamente el 45% de la dosis en 24 horas) absorbiéndose a través de la piel, alcanzando la concentración de equilibrio después de 1-2 días de tratamiento, con una biodisponibilidad absoluta del 37%. Se une en un 92% a proteínas plasmáticas, metabolizándose por isoenzimas CYP del citocromo P450 eliminándose principalmente vía renal (71%) y algo biliar (23%).

Su eficacia y seguridad en su indicación principal se ha estudiado en dos ensayos clínicos realizados en pacientes con parkinson no tratados previamente con levodopa ni estaban en tratamiento concomitante con otro agonista dopaminérgico. Los dos estudios fueron multicéntricos, paralelos, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, en fase II y III y una duración de 6 meses:

- El primero, controlado frente a placebo, incluyó 273 pacientes con Parkinson temprano que se sometieron a un escalonamiento de dosis con incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta un máximo de 6 mg/24 h (dosis que recibieron el 91%

de los pacientes) y 24 semanas de mantenimiento. El indicador principal fue la escala unificada para la enfermedad de Parkinson, parte II (actividades de la vida diaria) y III (capacidad motora). El 48% de los pacientes tratados con *rotigotina* mostraron un 20% de mejora en los valores de la escala frente al 19% de los tratados con placebo.

- El segundo ensayo, incluyó 536 pacientes que recibieron placebo, *rotigotina* o ropirinol. A los pacientes tratados con *rotigotina* se les administró un máximo de 8 mg/24 h después del escalonamiento de la dosis y a los tratados con ropirinol se ajustó la dosis óptima hasta un máximo de 24 mg/día. Un 20% de mejora se observó en 52% de pacientes del grupo de *rotigotina*, 70% con ropirinol y 30% con placebo; hubo una diferencia de efecto estadísticamente significativa en favor de ropirinol y no se excluye que la eficacia disminuya con el tiempo.

Su perfil de seguridad es típico de un agonista dopaminérgico; náuseas, vómitos, somnolencia, mareos y riesgo teórico de valvulopatía. El hecho de que la administración en parche transdérmico, pueda reducir los efectos adversos de la terapia agonista dopaminérgica incluyendo fluctuaciones motoras y discinesias, todavía está por demostrar.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad y en estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión, no debiendo ser utilizada durante el embarazo o lactancia. Se recomienda monitorizar al paciente la presión arterial y vigilar la función ocular, sobre todo al inicio del tratamiento.

No debe administrarse junto a neurolépticos y utilizarse con precaución en caso de administración conjunta con sedantes u otros depresores del SNC.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg) *	Euros
Rotigotina	8	5,67
Ropirinol	16	6,09
Levodopa+ Benserazida	200/50, 4 veces	0,63

(\*)= se ha elegido una dosis media, dado la amplia variabilidad de dosificación con este tipo de fármacos.

La *rotigotina* pertenece al grupo de fármacos denominados “agonistas dopaminérgicos” que tradicionalmente son empleados en el tratamiento del parkinson como adyuvantes a levodopa cuando se desarrollan complicaciones motoras por ésta última; cada vez se utilizan más como tratamiento inicial en lugar de levodopa ya que, aunque son menos eficaces, presentan menor riesgo de desarrollar dichas complicaciones. Es el pri-

mero de este tipo de fármacos que se formula de forma transdérmica, lo que supone una nueva opción de tratamiento para las primeras fases de la enfermedad de Parkinson, cuando se elige comenzar con un agonista dopaminérgico, con la ventaja de la aplicación una vez al día. No obstante, sus efectos clínicos han sido limitados y ha resultado inferior al ropinirol, existiendo dudas acerca de la dosis óptima y efectos a largo plazo.

### SORAFENIB y SUNITINIB<sup>(3, 18-23)</sup>

#### SORAFENIB

NEXAVAR 200 mg 112 comp PVP: 3.738,70 €  
Química Fca. Bayer, S.A.

#### SUNITINIB

SUTENT 12,5 mg 30 cáps PVP: 1.372,70 € Pfizer, S.A.  
25 mg 30 cáps PVP: 2.698,70 €  
50 mg 30 cáps PVP: 5.350,70 €

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.  
Código ATC: L01XE05 (sorafenib) y L01XE04 (sunitinib).

El *sorafenib* y el *sunitinib* son dos nuevos antineoplásicos para el tratamiento del carcinoma de células renales que han sido evaluados por la EMEA y autorizados por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Junto al imatinib y erlotinib, pertenecen a un nuevo grupo farmacológico denominado "Inhibidores directos de la protein-quinasa".

Ambos se encuentran indicados en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado y/o metastático: el *sunitinib* como fármaco de primera línea y el *sorafenib* sólo en el caso que haya fracasado la terapia previa con interferón alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

El *sunitinib* presenta también otra indicación como tratamiento de tumores malignos no resecales y/o metastáticos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia; para esta indicación el *sunitinib* ha sido calificado como "Medicamento huérfano" por la Unión Europea.

Ambos son inhibidores de múltiples receptores de tipo quinasa (multiquinasa)- principalmente sobre la tirosin-quinasa- implicados tanto en el crecimiento y génesis del tumor como en la progresión a metástasis del cáncer; al inhibir estos receptores se retrasan todos estos procesos.

Las dosis recomendadas varían según el fármaco:

- *Sorafenib*: 400 mg dos veces al día hasta observar mejoría clínica o aparezca toxicidad.
- *Sunitinib*: debe encontrarse dentro del intervalo 37,5-87,5 mg/día. Se recomienda la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas consecutivas, seguido de un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas.

no necesitándose ajuste en casos especiales (ancianos, insuficiencia renal o hepática) para ninguno de los dos fármacos.

Ambos se absorben bien por vía oral alcanzando la C<sub>máx</sub> a las 3 horas en el caso del *sorafenib* y 6-12 horas para el *sunitinib*. Ambos presentan alta unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y eliminación preferentemente biliar y algo renal.

El dossier clínico de ambos fármacos es diferente:

- *Sorafenib*: se estudió como fármaco de 2ª línea de tratamiento en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo: el primero en fase III y doble-ciego se realizó en 903 pacientes con CCR avanzado para evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. La mediana de supervivencia fue de 19,3 meses en los pacientes que recibieron *sorafenib* frente a 15,9 meses en el grupo de pacientes que recibió placebo, lo que supuso una reducción del riesgo relativo del 23%.

El segundo fue un ensayo en fase II en 202 pacientes con enfermedades metastásicas, incluyendo CCR. La supervivencia libre de progresión después de 12 semanas de tratamiento fue significativamente más prolongada en el grupo que recibió *sorafenib* (163 días) que en el grupo de placebo (41 días), lo que supuso una reducción del riesgo relativo del 71%.

- *Sunitinib*, según la indicación se destacan los siguientes estudios controlados con placebo:

- En CCR metastático refractario a citoquinas.- se destaca un estudio en fase II, abierto, de un solo brazo, en 106 pacientes recibiendo la dosis de 50 mg una vez al día en el programa 4/2 como tratamiento de segunda línea, obteniéndose una tasa de respuesta objetiva global (regresión del tumor total o parcial) en el 38%.

Otro ensayo en fase III, multicéntrico y aleatorizado comparó la eficacia y seguridad del *sunitinib* vs. interferon alfa como tratamiento de primera línea en 750 pacientes con CCR metastático. La variable principal fue la supervivencia libre de enfermedad y como secundarias la respuesta parcial objetiva y las reacciones adversas. En este estudio el *sunitinib* fue superior a interferón alfa en ambas variables: tiempo de supervivencia libre

de enfermedad (11 meses vs. a 5 meses, respectivamente) y porcentaje de pacientes con respuesta objetiva (31% vs. 6%, respectivamente) y con mejor calidad de vida.

- En tumores del estroma gastrointestinal (GIST), hay un estudio en fase III, multicéntrico, controlado con placebo, doble-ciego y aleatorizado realizado en 312 pacientes con GIST refractario o intolerantes al imatinib, el grupo que recibió *sunitinib* a la dosis de 50 mg/día en el programa 4/2. La variable principal fue el tiempo hasta la progresión de la enfermedad que para el *sunitinib* fue de 28,9 semanas siendo estadística y significativamente más largo que el obtenido en el grupo placebo (5,1 semanas). La diferencia en la supervivencia global fue también estadísticamente favorable con *sunitinib*: el riesgo de fallecimiento fue 2 veces mayor en el grupo de placebo (25% placebo vs. 14% *sunitinib*).

En cuanto a las reacciones adversas de estos fármacos, se destacan como más frecuentes (incidencia >1/10):

- *Sorafenib*: diarrea, exantema, alopecia, hemorragia, hipertensión, linfopenia, hipofosfatemia y reacción cutánea mano-pie.
- *Sunitinib*: anemia, disgeusia, dolor de cabeza, hipertensión, diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, erupciones, fatiga, neutropenia, entre otras.

Se encuentran contraindicados en caso de hipersensibilidad al fármaco recomendándose no utilizar en embarazo ni lactancia por no disponer de datos.

Dado que ambos fármacos se metabolizan por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 se deben ajustar las dosis en caso de administración conjunta de inductores ó inhibidores de este isoenzima.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA <sup>2</sup>	Dosis	Euros
Sorafenib	400 mg / 2 veces / día	133,5
Sunitinib	50 mg / día (durante 4 semanas) (ciclo 6 semanas= 42 días)	118,90
Interferón alfa 2a + Vinblastina	18 MUI (3 veces/semana) + 0,1 mg/kg (cada 3 semanas)	42,71+0,38 total:43,09

(1)= en la CCR (indicación que comparten ambos fármacos).

(2)= Se ha calculado el coste tratamiento/día teniendo en cuenta la duración del ciclo según la terapia.

El *sunitinib* es una buena y una nueva opción terapéutica tanto en el tratamiento de CCR como en el tratamiento del GIST después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib (indicación en la que la propia Unión Europea le ha calificado como “Medicamento huérfano”).

El *sorafenib* representa una nueva opción terapéutica en el tratamiento de CCR con escasas opciones de tratamiento cuando el tratamiento de 1ª línea no se tolera o ha fracasado, suponiendo una segunda opción para estos pacientes.

## Bibliografía recomendada

- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cytoscopia. *J Urol* 2004; 171 (1): 135-138.
- Anon. Nuevos productos: Aminolevulinato de hexilo. *PAM* 2006; 30 (295): 635-640.
- Drugdex Drug Evaluations*: Parathyroid hormone, Insulin glulisine, Rotigotine, Sorafenib, Sunitinib. Micromedex® Healthcare Series. (2006).
- Sharder SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1511-1516.
- Cheng CM, El-Ibiary SY. Full length human recombinant parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis. *Formulary* 2006;41:214-226.
- Cranney A, Papaioannou A, Zytaruc N, Hanley D et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Can Med Assoc J* 2006;175:52-59.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-2018.
- Reginster JY (edit). Treatment of postmenopausal osteoporosis. *BMJ* 2005;330:859-860.
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile: Insuline glulisine (issue nº 05/14, october 2005). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/InsGlulisineNMP1005.pdf>
- Haute autorité de Santé. Commission de la Transparence Francaise. Apidra® <http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/html/avis/data/ct031808.pdf>
- Anon. Rayon des nouveautés en ambulatoire: Insuline glulisine- Me too: 3e analogue d'action “ultrarapide” de l’insuline, sans plus. *Rev Prescir* 2006; 26: 328.
- Anon. Nuevos medicamentos: Insulina glulisina. *PAM* 2006; 30: 743-749.
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile: Rotigotine (issue nº 06/09, july 2006). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/RotigotineNMP0706.pdf>
- Watts RL, Jankovick J, Waters C et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 68 (4): 272-276.
- Reichmann H, Bilsing A, Ehret R et al. Ergoline and non-ergoline derivatives in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (supp4) 36-38.
- Zareba G. Rotigotine: a novel dopamine agonist for the transdermal treatment of Parkinson's disease. *Drugs Today (Barc)* 2006;42(1): 21-28.
- Reynolds NA, Wellington K, Easthope SE. Rotigotine: in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2005;19(11):973-981.
- London Cancer New drugs Group (APC/DTC Briefing). Sunitinib y sorafenib for renal cell carcinoma (november 2006). <http://www.nelm.nhs.uk/Record%20Viewing/viewR.aspx?id=573248>
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-2524. (abst).
- Potti A, George DJ. Tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6371s-6376s (abst).

21. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumor alter treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-2331 (abstr).
22. Demetri GD, van Oosterom AT, Garret CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal

stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.

23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2007; 356: 115-124.

## • OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS

En este apartado se informa brevemente de otros nuevos principios activos autorizados durante 2006 que están fuera del ámbito de prescripción en atención primaria (especialidades de uso hospitalario) o que no se encuentran financiados por el Sistema Nacional de Salud (EFP o a petición del propio laboratorio).

### ALGLUCOSIDASA ALFA<sup>(1,2)</sup>

MYOZYME 50 mg 1 vial 20ml PVL: 525 € Genzyme, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Código ATC: A16AB07.

*Alglucosidasa alfa* es un nuevo principio activo (enzima) que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es una forma recombinante de la  $\alpha$ -glucosidasa ácida humana obtenido a través de técnicas de DNA recombinante.

Se encuentra indicada en la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de alfa glucosidasa). Esta enfermedad es una miopatía metabólica rara (1 de cada 40.000 nacimientos), progresiva y letal que puede aparecer tanto a una edad temprana como tardía; por ello este principio activo ha sido calificado como "Medicamento Huérfano" por la Unión Europea.

La  $\alpha$ -glucosidasa ácida humana es una enzima responsable de la degradación del glucógeno lisosomal por lo que su déficit origina una acumulación de glucógeno en varios tejidos, principalmente en músculo cardíaco, respiratorio y esquelético, lo que provoca cardiomiopatía hipertrófica, debilidad muscular progresiva y alteraciones respiratorias. La *alglucosidasa alfa* estabiliza y restaura todos los tejidos y funciones afectadas.

Debe ser utilizada por personal sanitario experimentado en el manejo de este tipo de fármacos, y administrado vía intravenosa en dosis de 20 mg/kg cada dos semanas. La respuesta clínica al tratamiento debe valorarse de forma continua.

Su eficacia y seguridad ha sido estudiada en 2 ensayos clínicos (multicéntricos, y abiertos) en un número pequeño de pacientes (n=33) dada su escasa frecuencia con enfermedad de Pompe temprana. Se observaron mejorías en los síntomas: miocardiopatía (66.6%), función motora (72.2%) y mantenimiento o mejoría del crecimiento (72.2-93.8%).

Esta contraindicado en hipersensibilidad, recomendándose no utilizar en embarazo ni lactancia debido a que no ha sido estudiada en estos grupos.

Entre sus reacciones adversas mas frecuentes en los ensayos clínicos realizados (incidencia >10%) se citan: urticaria, exantema y pirexia.

La enfermedad de Pompe en la actualidad no tiene ningún tratamiento curativo y, aunque los resultados con *alfaglucosidasa alfa* no son totalmente satisfactorios, en la actualidad es la única terapia disponible en esta enfermedad de baja incidencia que, aunque no cura, mejora la calidad de vida de los pacientes. Para esta indicación la *alglucosidasa alfa* ha sido calificada como "Medicamento huérfano" por la Unión Europea.

### DAPTOMICINA<sup>(1,2)</sup>

CUBICIN 350 mg 10 viales PVL:79,56€ Chiron Iberia, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Código ATC: J01XX09.

*Daptomicina* es un nuevo antibiótico frente a Gram (+) que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es un lipopéptido cíclico natural aislado a partir de cultivos de *Streptomyces roseosporus*.

Se encuentra indicado en el tratamiento de infecciones complejas de la piel y los tejidos blandos en adultos, únicamente contra bacterias Gram positivas.

Actúa uniéndose a la membrana bacteriana (en presencia de calcio) produciendo una despolarización que conduce a la inhibición de la síntesis de proteínas, DNA y RNA y, como consecuencia la muerte de la bacteria.

Se administra vía intravenosa en dosis única diaria de 4 mg/kg durante 7-14 días o hasta desaparición de la

infección, debiendo ajustarse en caso de insuficiencia renal (aclaramiento creatinina < 30ml/min).

Su eficacia y seguridad ha sido estudiada principalmente en 2 ensayos clínicos en fase III y comparativos vs. vancomicina o penicilina (aleatorizados, simple-ciego y multicéntricos) en 1.118 pacientes con infección en piel o tejido blando tratados durante 7-14 días. La respuesta clínica en uno de los estudios fue similar para ambos grupos (67%), mientras que en el otro la respuesta fue del 84.5% en el grupo de *daptomicina* frente al 83.9% en el grupo de comparación.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad no recomendándose su utilización en menores de 18 años así como en embarazo y lactancia. Se debe utilizar con precaución en caso de insuficiencia renal leve-moderada y hepática grave.

Entre sus reacciones adversas mas frecuentes en los ensayos clínicos realizados se citan: infecciones fúngicas, dolor de cabeza, náuseas/vómitos y diarrea.

La *daptomicina* en las infecciones para las que se encuentra indicado ha demostrado una eficacia similar frente al grupo control (vancomicina o penicilinas semi sintéticas) aunque por el momento no hay ventajas frente a los mismos.

### DEXRAZOXANO<sup>(1,3-6)</sup>

CARDIOXANE 500 mg 1 vial PVL: 94 €  
Novartis Farmacéutica, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Código ATC: V03AF02.

*Dexrazoxano* es un nuevo principio activo detoxificante y cardioprotector que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo de reconocimiento mutuo, siendo el país de referencia Francia.

Se encuentra indicado en la prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirrubicina en enfermos de cáncer metastático y/o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas.

El *dexrazoxano* es un quelante del hierro (similar al EDTA) intracelular que reduce la formación de radicales libres. El mecanismo exacto por el que actúa no está dilucidado por completo.

Se administra en perfusión intravenosa corta de 15 minutos de duración, que debe iniciarse aproximadamente 30 minutos antes de la administración de antraciclinas, con una dosis igual a 20 veces el equivalente de doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirrubicina. Por lo tanto, se recomienda una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> cuando se utiliza la pauta de dosificación habi-

tual de la doxorubicina de 50 mg/m<sup>2</sup>, o la de epirrubicina de 100 mg/m<sup>2</sup>.

La mayoría de los estudios clínicos controlados se han realizado en pacientes con cáncer de mama avanzado. Para su autorización se han revisado los datos de las/los pacientes tratados en 8 estudios clínicos aleatorizados y controlados: 780 pacientes recibieron *dexrazoxano* más quimioterapia y 789 recibieron solamente quimioterapia. En uno de los estudios realizado en 160 pacientes con cáncer de mama avanzado, se observó cardiotoxicidad (medida como signos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva o disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda), en el 23,1% en el grupo control (régimen FAC o régimen basado en epirrubicina) y en el 7,3% en el grupo que recibió dicha quimioterapia más *dexrazoxano*: RR = 0,31; RRR = 69%; la probabilidad de sufrir cardiomiotoxicidad fue del 69% mayor en el grupo que recibió solo antraciclinas.

Los resultados de otros estudios también sugieren que el fármaco tiene un efecto cardioprotector. Sin embargo no se puede descartar que produzca toxicidades de otro tipo o que pueda interferir con la actividad antitumoral de las antraciclinas.

Entre sus reacciones adversas mas frecuentes en tratamiento combinado con antraciclinas en los estudios clínicos (incidencia > 10%) se citan: leucocitopenia, anemia, náuseas/vómitos, estomatitis, alopecia y astenia.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad y lactancia no debiéndose utilizar durante el embarazo. Tampoco se recomienda para su uso rutinario en primera línea en pacientes con cáncer de mama metastático que reciban dosis iniciales de doxorubicina, ni en terapia adyuvante, ni en neoplasias pediátricas. Debe reservarse y se pueden beneficiar aquellas pacientes con factores de riesgo para cardiomiopatía como: edad mayor de 65-70 años, anomalías cardíacas, hipertensión o diabetes, irradiación mediastínica, para recibir la misma dosis acumulativa que las que no tienen estos factores de riesgo.

El uso de agentes cardioprotectores como el *dexrazoxano* es una nueva vía de abordaje para prevenir la cardiotoxicidad de las antraciclinas.

### GADOFOSVESET<sup>(1,2)</sup>

VASOVIST 0.25 mMol/ml 1 vial PVL: 100 €  
Schering España, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario. No incluido en la prestación farmacéutica. Código ATC: V08CA11.

*Gadofosveset* es un nuevo medio de contraste paramagnético de gadolinio que ha sido evaluado por la EMEA

y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado.

Se utiliza sólo para diagnóstico como realce del contraste en la angiografía mediante resonancia magnética (RM), para la visualización de los vasos abdominales y de las extremidades, en pacientes con vasculopatías.

La diferencia de este contraste con respecto a los otros de gadolinio disponibles (p. e. gadodiamida, gadotérico, gadopentético y gadobutrol) es su capacidad para unirse a la albúmina sérica humana, lo que limita su distribución en el organismo al sistema vascular (no a todo el fluido extracelular), lo cual puede traducirse en una mayor permanencia del medio de contraste en plasma, que alargaría el tiempo de toma de imágenes en este medio. Aunque por el momento ello no se ha traducido en una mejora clínica relevante ya que hasta la fecha no hay estudios clínicos comparativos con otros contrastes de gadolinio que lo confirmen.

Se administra en dosis de 0.12ml/kg de peso corporal (0.03mmol/kg)

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: prurito, parestesias, cefalea, náuseas, vasodilatación, sensación de quemazón y disgeusia.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad no debiendo administrarse en embarazo ni lactancia.

#### GALSULFASA<sup>(1,7)</sup>

NAGLAZYME 1 mg/ml 1 vial PVL: 1.446,24 €  
Biomarin Europe, LTD.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Código ATC: A16AB08.

*Galsulfasa* es un nuevo principio activo (enzima) que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es una glucoproteína, forma recombinante de la *N*-acetilgalactosamina 4 sulfatasa humana [enzima humana arilsulfatasa B (rhASB)], obtenida a través de técnicas de DNA recombinante.

Se encuentra indicada en la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI- [MPS VI (deficiencia de *N*-acetilgalactosamina 4 sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy)]. Esta es una enfermedad metabólica hereditaria muy rara de muy baja frecuencia, por lo que ha sido calificado como “Medicamento huérfano” por la Unión Europea.

Actúa en sustitución de la enzima deficitaria en esta enfermedad restableciendo el nivel de actividad enzimática necesario adecuado para evitar la acumulación del dermatán sulfato en los lisosomas de diferente tejidos provocando alteración en los mismos.

Se administra en dosis de 1 mg/kg peso corporal, una vez a la semana, como perfusión intravenosa durante 4 horas.

Los estudios disponibles engloban a muy pocos pacientes, habida cuenta de la baja incidencia de la enfermedad. El único ensayo clínico de fase III fue aleatorio, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y englobó a 39 pacientes (de 7 a 29 años, media 14 años) con manifestaciones clínicas y diagnóstico de MPS VI documentado, durante 24 semanas, a los que se administró infusiones semanales de 1 mg/kg de *galsulfasa* (19 pacientes) o placebo (20 pacientes). El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de metros caminados en 12 minutos en la semana 24, en comparación con el número de metros caminados en el momento basal (menos de 400 metros). Los criterios secundarios: la tasa de escaleras subidas en 3 minutos y la excreción urinaria de glucosaminoglicano (GAG). Tras 24 semanas, los pacientes tratados mejoraron  $92 \pm 40$  m en la distancia caminada,  $5,7 \pm 2,9$  escaleras por minuto en la prueba de subir escaleras y redujeron la excreción de GAG un 75,5% de media. 38 de los 39 pacientes del ensayo participaron luego en un estudio abierto de extensión en el que todos recibieron 1 mg/kg/semanal, y la mejora continuó durante el periodo de extensión (24 semanas más) en los pacientes del grupo con *galsulfasa* desde el principio, y también mejoraron en la extensión los que recibieron placebo las primeras 24 semanas y luego *galsulfasa*.

*Galsulfasa* fue bien tolerada y las reacciones adversas fueron leve-moderado, citándose como más frecuentes: dolor de cabeza, fiebre, artralgia, vómitos, infecciones del tracto superior respiratorio, dolor abdominal, diarrea, dolor de oídos, tos y otitis media.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, recomendándose no utilizar en embarazo, lactancia y tener precaución en caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática, menores de 5 años o mayores de 65.

Es el primer medicamento aprobado para la mucopolisacaridosis tipo VI, ya que hasta la fecha los pacientes recibían sólo un tratamiento específico de la sintomatología. Se ha autorizado bajo “circunstancias especiales” ya que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa del medicamento, por lo que la EMEA revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año.

#### OXIBATO DE SODIO<sup>(1,2,8-10)</sup>

XYREM 500 mg/ml 180 ml sol oral PVL: 330 €  
UCB Pharma, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario. Subgrupo ATC: N07XX.

*Oxibato de sodio* es un nuevo principio activo (depresor

del SNC con actividad anti-catapléjica) que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado calificándolo como “Medicamento huérfano”. Es la sal sódica del ácido gamma hidroxibutírico (GHB).

Se encuentra indicado en el tratamiento de la catalepsia en pacientes adultos con narcolepsia.

No se conoce exactamente su mecanismo de acción en la catalepsia, aunque se sabe que actúa como un neurotransmisor, además de en otros procesos, en la regulación de los ciclos del sueño; estas acciones se piensa que se realizan a través de receptores cerebrales específicos para el GHB y a través de la unión a receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA-B), promoviendo el sueño de onda lenta y consolidando el sueño nocturno.

La dosis inicial es de 4.5mg/día repartida en dos dosis iguales ajustándose hasta un máximo de 9g/día repartida. La primera dosis debe administrarse antes de acostarse y la segunda 2.5-4 horas después. Los alimentos reducen la absorción por lo que tiene que haber un intervalo de 2-3 horas entre la comida y la toma del medicamento.

La eficacia del *oxibato de sodio* en el tratamiento de la catalepsia se ha establecido en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con narcolepsia, la mayoría (80-85%) tratados a la vez con estimulantes del SNC (para tratar el exceso de sueño diurno). La duración de estos estudios fue de cuatro semanas y el rango de dosis utilizada 3-9 gramos/día. La variable principal de eficacia en ambos fue la frecuencia de crisis catapléjicas.

1. El primer ensayo (búsqueda de dosis) incluyó 136 pacientes con catalepsia de moderada a grave (media de 21 crisis por semana). Se ensayaron dosis de 3, 6 y 9 gramos/día, divididas en dos dosis nocturnas, siendo la de 6 y 9 g/día las que produjeron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de las crisis (49% y 69% respectivamente).
2. El segundo ensayo se diseñó para evaluar la eficacia continuada y el efecto de la retirada del tratamiento. Se incluyeron 55 pacientes que habían sido tratados con *oxibato de sodio* una media de 21 meses (con un mínimo basal de 5 crisis por semana), siendo aleatorizados para continuar el tratamiento con *oxibato de sodio* ó con placebo. Los pacientes del grupo placebo tuvieron un aumento estadísticamente significativo de las crisis de catalepsia.

No existen datos de eficacia comparativa del *oxibato de sodio* con los antidepresivos tricíclicos (ATCs), considerados actualmente la terapia estándar en la catalepsia. Una posible ventaja del *oxibato de sodio* vs. ATCs es que no ha mostrado en los ensayos clínicos un efecto de rebote al suprimir el tratamiento, algo que sí

ocurre con los ATCs. Por otra parte, el perfil de efectos adversos de ambos fármacos es diferente, por lo que pueden ser terapias alternativas en pacientes que no toleren o tengan contraindicaciones de uso para uno u otro tipo de medicamento.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en estos ensayos clínicos fueron: dolor de cabeza, mareo, náuseas, desórdenes del sueño, enuresis nocturna. Puede inducir depresión respiratoria, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con trastornos respiratorios subyacentes. No se ha producido tolerancia en los tratamientos prolongados ni síndrome de abstinencia al interrumpir el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial o función renal alterada se debe reducir la ingesta de sodio de la dieta debido al aporte de sodio que conlleva el fármaco.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad así como en pacientes con déficit del enzima succinato-semialdehído-deshidrogenasa o que están siendo tratados con fármacos opiodes o barbitúricos, no recomendándose su uso en embarazo ni lactancia.

El *oxibato de sodio* es un nuevo principio activo que incrementa las posibilidades terapéuticas en una patología importante que actualmente dispone de escaso tratamiento farmacológico, a la vez que repercute en la calidad de vida del paciente ya que puede afectar todas sus actividades sociales y laborales.

#### PALIFERMINA<sup>(1,2,7,11,12)</sup>

KEPIVANCE 6.25 mg 6 viales PVL: 4.689 € Amgen, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Código ATC: V03AF08.

La *palifermina* es un nuevo principio activo que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es la forma recombinante del Factor de Crecimiento de Queratinocitos humano (KGF) con estructura proteica, obtenido por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli*.

Se encuentra indicada en la mucositis oral (MO) para disminuir su incidencia, duración y severidad en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento mieloablatoivo asociado a una incidencia elevada de mucositis grave, que precisan tratamiento con células madre autólogas hematopoyéticas.

Presenta un nuevo mecanismo de acción uniéndose a los receptores de la superficie de las células epiteliales, estimulando la proliferación, diferenciación y regulación al alza de mecanismos citoprotectores favoreciendo los procesos de regeneración epiteliales.

Se administra en dosis de 60 mcg/Kg/día, administrados en forma de inyección intravenosa tipo bolus durante tres días consecutivos antes y tres días consecutivos después del tratamiento mieloablativo.

Su eficacia y seguridad ha sido estudiada en un ensayo clínico en fase III en el que 212 pacientes con distintas neoplasias hematológicas fueron aleatorizados para recibir *palifermina* o placebo. La variable principal de eficacia fue el número de días durante los cuales los pacientes experimentaron MO grave (definida como grado 3/4 de la escala de la OMS). La mediana de días de MO Grado 3/4 fue de 3 días para *palifermina* y 9 días para placebo (diferencias significativas) y la incidencia de MO Grado 3/4 fue del 63% y del 98% para *palifermina* y placebo, respectivamente. También hubo una menor incidencia de neutropenia febril así como un menor requerimiento de Nutrición Parenteral Total y analgesia opioide en el grupo tratado con *palifermina*.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: alteración del gusto, erupción, prurito, artralgia, edema, dolor y fiebre.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad y se recomienda no utilizar en niños ni adolescentes así como el durante embarazo y lactancia, por desconocerse sus efectos en estos grupos.

La *palifermina* representa una nueva alternativa de tratamiento para la mucositis oral (MO) en pacientes oncológicos (complicación frecuente, extremadamente dolorosa y debilitante en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia) que puede llegar a originar desde una atrofia leve a una ulceración grave en la cavidad oral. Sin embargo, dado que se trata de un nuevo fármaco con poca experiencia clínica, su uso debe reservarse a pacientes de riesgo.

### TIGECICLINA<sup>(1,2)</sup>

TYGACIL 50 mg 10 viales 5ml PVL: 460€ Wyeth Farma, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Código ATC: J01AA12.

*Tigeciclina* es un nuevo principio activo antibacteriano de amplio espectro, que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es un antibiótico del grupo de las "gliciliclinas", con estructura de tetraciclina derivada de la minociclina.

Se encuentra indicada en tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos e intra-abdominales.

Actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas amino-acyl del RNAt al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas. Se considera un agente bacteriostático.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg vía intravenosa, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, durante un periodo de 5 a 14 días, sin requerir ajuste en ningún caso.

La eficacia y seguridad de la *tigeciclina* fue estudiada en varios ensayos (aleatorizados, doble-ciego y comparativos) en los dos tipos de infecciones para los que se encuentra indicado:

– Intra-abdominales.- se realizaron dos ensayos en fase III siendo el comparador imipenem/cilastatina en dosis de 200 a 500 mg según el peso corporal y el grado de función renal. Se realizaron en un total de 1025 pacientes tratados durante 5-14 días, siendo la variable principal de eficacia la respuesta clínica en las dos poblaciones co-primarias: la de intención de tratar microbiológicamente modificada (ITTmm) y la microbiológicamente evaluable (ME). La tasa de eficacia de *tigeciclina* (80,6-91,3%) fue similar al grupo comparador (82,4-89,9%).

– Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.- se realizaron también dos ensayos en fase III siendo el comparador vancomicina/aztreonam. La dosis de vancomicina fue de 1g y la de aztreonam 2 g. Se realizaron en un total de 1057 pacientes tratados durante 5-14 días, siendo la variable principal de eficacia la respuesta clínica (curación) en pacientes clínicamente evaluables o con intención de tratar clínicamente modificada (ITTcm). La tasa de eficacia de *tigeciclina* (82,9-89,7%) fue similar al grupo comparador (82,3-94,4%).

Entre sus reacciones adversas se citan como muy frecuentes: náuseas, vómitos y diarrea.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad al principio activo o a tetraciclinas, no recomendándose su uso en embarazo, lactancia y menores de 18 años.

La *tigeciclina* representa una nueva alternativa en el tratamiento de las infecciones en las que está indicada, considerándose como un tratamiento de segunda línea para pacientes en los que, a causa del elevado riesgo de microorganismos multirresistentes, las alternativas puedan resultar insuficientes.

### VARENICLINA<sup>(1,7,13,14)</sup>

CHAMPIX	0.5 mg	11 comp + 1 mg	14 comp	PVP: 54,64 €
	0.5 mg	56 comp		PVP: 122,39 €
	1 mg	28 comp		PVP: 61,19 €
		56 comp		PVP: 122,39 €

Pfizer, S.A.

Con receta médica. No incluido en la prestación farmacéutica.

Código ATC: N07BA03.

*Vareniclina* es un nuevo principio activo antitabaco (el primero no nicotínico), que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el

procedimiento europeo centralizado. Representa una nueva clase terapéutica denominada "Agonista selectivo parcial de los receptores nicotínicos de la acetilcolina".

Se encuentra indicada en adultos para dejar de fumar.

Es un agonista parcial específico del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  a nivel cerebral que, al unirse a él se reducen el ansia por fumar y los síntomas de abstinencia.

Se administra vía oral en dosis variable según el día de tratamiento: 0.5 mg/día (día 1-3), 0.5 mg/2 veces/día (día 4-7) y 1 mg/2 veces/día (a partir del 8º día); sólo se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal grave.

Su eficacia y seguridad fueron estudiadas principalmente en dos ensayos clínicos en fase III, doble-ciego, comparativos con bupropion y controlados con placebo en más de 2000 pacientes fumadores tratados durante 12 semanas y seguimiento posterior al tratamiento durante 40 semanas. El objetivo de los estudios fue el comparar la eficacia de la *vareniclina* vs. bupropion y placebo en la cesación del hábito de fumar a las 12 semanas de tratamiento y, de los que respondieron, los que no volvieron a recaer en las 40 semanas posteriores al tratamiento. En ambos estudios la eficacia fue superior en el grupo tratado con *vareniclina* en ambas variables (media 44% y 22.5%) vs. bupropion (media 30% y 15.5%) y placebo (media 17% y 9%). Con nicotina no hay por el momento estudios comparativos.

Entre sus reacciones adversas se citan como más frecuentes: insomnio, dolor de cabeza, náuseas y fatiga.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, no recomendándose su uso en embarazo ni lactancia.

La *vareniclina* es un nuevo principio activo para dejar de fumar con un mecanismo de acción diferente a los tratamientos ya existentes (nicotina y bupropion) con una eficacia ligeramente superior al bupropion pero no clínicamente significativa.

## Bibliografía recomendada

1. *Drugdex Drug Evaluations*: Alglucosidase alfa, Daptomicin, Dexrazoxane, Gadofosveset, Galsulfase, Sodium oxybate, Palifermin, Tygeciclin, Varenicline. Micromedex® Healthcare Series. (2006).
2. Anon. Nuevos productos:
  - i. Alglucosidasa alfa. *PAM* 2006; 30 (297): 866-871.
  - ii. Daptomicina. *PAM* 2006; 30 (298): 1013-1016.
  - iii. Gadofosveset. *PAM* 2006; 30 (298): 1017-1022.
  - iv. Oxibato sódico. *PAM* 2006; 30 (299): 1144-1148.
  - v. Palifermina. *PAM* 2006; 30 (299): 1149-1152.
  - vi. Tigeciclina. *PAM* 2006; 30 (298): 1007-1012.
3. Comisión de la Transparencia. Cardioxane 500 mg (juillet 2001) <http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/html/avis/data/ct010118.pdf>
4. Hellmann K. Dexrazoxane, a real breakthrough. *BMJ* 1999; 319: 1085-1086.
5. Seifert CF, Nesser ME and Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1063-1072.
6. Anon. Dexrazoxane for cardiac protection against doxorubicin. *Med Lett Drugs Ther* 1995; 37: 110-111.
7. *P&T Quik Reports*: Galsulfase, Palifermin, Varenicline. Micromedex® Healthcare Series. (2006).
8. UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile. Sodium oxybate (issue nº 06/03, february 2006). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/SodiumOxybateNMP0603.pdf>
9. Anon. Gamma Hydroxybutyrate (Xyrem®) for narcolepsy. *Med Lett Drugs Ther* 2002; 44 (1145): 103-105.
10. Zeman A, Britton T, Douglas N et al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ* 2004; 329 (7468): 724-728.
11. Spielberger R, Staff P, Bensinger W, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med* 2004; 351: 2590-2598.
12. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Palifermin. *Hosp Pharm* 2005; 40, 6: 515-526.
13. Keating GM, Siddiqui MAA. Varenicline. A review of its use as an aid smoking cessation therapy. *CNS Drugs* 2006; 20(11): 945-960.
14. Anon. Rayon de nouveautés en soins ambulatoires. Varenicline: sevrage tabagique pas mieux que la nicotine. *Rev Prescri* 2006; 276: 645-648.

## ● NOVEDADES EN PRINCIPIOS ACTIVOS YA AUTORIZADOS

En este apartado se informa brevemente de otros principios activos ya autorizados que han representado novedad en el 2006.

- **BRIMONIDINA+TIMOLOL (Combigan®)**, Lab. Allergan (SAE). Representa una nueva asociación en el tratamiento del glaucoma.
  - **CELECOXIB<sup>1</sup> (Onsenal®)**, Lab. Pfizer, (SA). Presenta una nueva indicación: «reducir el número de pólipos adenomatosos intestinales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), como adyuvante a la cirugía y a la vigilancia endoscópica». Este tratamiento representa la primera vía farmacológica y una muy buena alternativa para una enfermedad para lo que no había más tratamiento que el quirúrgico, a la vez que previene una enfermedad precancerosa.
  - **SILDENAFILO<sup>2</sup> (Revatio®)**, Lab. Pfizer, (SA). Presenta una nueva indicación: «tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tipificada como grado funcional III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo». Este medicamento supone una nueva alternativa oral (nuevo mecanismo de acción) para el tratamiento de esta enfermedad, pudiendo utilizarse sobre todo en casos en los que los tratamientos existentes (p. e. bosentán) estén contraindicados o no se haya obtenido respuesta satisfactoria.
1. Celecoxib ya se comercializa por este laboratorio en cápsulas de 100 y 200 mg como antiinflamatorio y antirreumático no esteroideo, indicado en artrosis y artritis reumatoide.
  2. Sildenafil ya se comercializa por este laboratorio en comprimidos de 25, 50 y 100 mg para la disfunción eréctil (no financiado por el SNS).

## • E.F.G. Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Aunque el pasado año informamos en este apartado de las nuevas autorizaciones que se iban produciendo sobre este tipo de fármacos, seguidamente, hacemos una recopilación de todos los autorizados en el 2006.

### NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS GENÉRICOS

En el año 2006 se han autorizado **25** nuevos principios activos en EFG (tabla I) incluidos en 1.098 formatos; si tenemos en cuenta el total de formatos de nuevos medicamentos que se han incluido en la financiación pública en este periodo de 2006 (1.534), ello significa que el 71.58 % de los mismos fueron EFG.

**Tabla I**  
**Principios activos nuevos autorizados como EFG en 2006**

Aceclofenaco	Formoterol
Alendrónico ácido	Glimepirida
Alfuzosina	Glucosamina sulfato
Amikacina	Iohexol
Amisulprida	Ipratropio bromuro
Bicalutamida	Lamotrigina
Carbidopa	Losartán
Cefonicida	Pantoprazol
Cetirizina	Tamsulosina
Ciclopirox olamina	Terbinafina
Dexametasona	Tioconazol
Ebastina	Valproico ácido
Fentanilo	

Si volvemos a analizar la evolución de las EFG autorizadas en los tres últimos años (2004-2006), podemos ver un incremento gradual significativo en la autorización de los mismos. Ello queda reflejado en los siguientes datos (tabla II):

- en el año 2004 se autorizaron 19 nuevos principios activos en EFG. Si tenemos en cuenta el total de nuevos medicamentos que se incluyeron en la

financiación pública durante 2004, el 45,30% fueron EFG.

- en el año 2005 se autorizaron 11 nuevos principios activos en EFG. Si tenemos en cuenta el total de nuevos medicamentos que se incluyeron en la financiación pública durante 2005, el 51 % fueron EFG.

### NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMO MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Durante 2006 en la financiación pública se han autorizado **6** nuevos principios activos como medicamentos huérfanos, siendo todos de Uso Hospitalario, excepto uno que es de Diagnóstico. Estos principios activos son:

- Nitisinona (Orfadin® cápsulas)\*. Su indicación autorizada es en el “*Tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado de tirosinemia hereditaria tipo I (TH-1) en combinación con dieta restrictiva de tirosina y fenilalanina*”.
- Sildenafil (Revatio® comprimidos). Indicado en el “*Tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar tipificada como grado funcional III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio*”.
- Alfa-glucosidasa (Myozyme® vial). Autorizado en “*Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe*”.
- Oxibato de sodio (Xyrem® solución oral). Cuya indicación es en el “*Tratamiento de la cataplejía en pacientes adultos con narcolepsia*”.
- Sunitinib (Sutent® cápsulas)\*. Cuya indicación es en el “*Tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastáticos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia*” (sólo es huérfano para esta indicación, ya que presenta otra).
- Galsulfasa (Naglazyme® vial). Indicado en “*Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (deficiencia de N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy)*”.

**Tabla II**  
**Evolución EFG autorizados (2004 - 2006)**

	Ene-Dic 04	Ene-Dic 05	Ene-Dic 06
Nº de principios activos nuevos con genéricos	19	11	25
Financiación de formatos genéricos (A)	676	644	1.098
Total financiación de formatos de medicamentos (incluidos genéricos) (B)	1.492	1.256	1.534
(A) / (B)	45,30%	51%	71,58%

\* Es de Diagnóstico Hospitalario.