

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándara M **

ALMOTRIPTAN

ALMOGRAN 12.5 mg 4 comp PVP: 5.897 Almirall Prodesfarma S.A.
6 comp PVP: 8.846

Con receta médica. Aportación: 40%
Grupo terapéutico: N02C.
Potencial terapéutico: C.

El *almotriptan* es el quinto «triptan» autorizado en nuestro país perteneciente a la denominada «2ª generación». Está relacionado química y farmacológicamente con el sumatriptan con la ventaja potencial, como los otros triptanes de 2ª generación, de presentar un mejor perfil farmacocinético. Es una molécula investigada y desarrollada en España.

Se encuentra indicado en el tratamiento agudo de los ataques de migraña con o sin aura.

Actúa como agonista selectivo de los receptores de la serotonina 5HT_{1B} (en vasos sanguíneos intracraneales) y 5HT_{1D} (en nervios sensoriales del trigémino) cuya activación produce vasoconstricción intracraneal y bloqueo de la transmisión nerviosa a nivel del trigémino, respectivamente; en consecuencia, se disminuye la inflamación en el tejido sensorial y el dolor relacionados con la migraña. Carece de acción sobre los otros subtipos de receptores 5 HT.

Se absorbe bien, siendo al parecer, el triptan que presenta la biodisponibilidad oral más alta (70-80%). Aunque la C_{max} se alcanza a las 2-4 horas de su administración, el efecto comienza a los 30 minutos siendo máximo en las 2 primeras horas. Se metaboliza por el sistema enzimático MAO-A y citocromo P₄₅₀-3A, aunque más del 50% se excreta inalterado por orina, presentando una semivida de eliminación de aproximadamente 3,5 horas.

La dosis recomendada es del 12,5 mg pudiendo tomar una segunda dosis si los síntomas persisten o reaparecen en las 24 horas siguientes y siempre con un intervalo mínimo de 2 horas entre ambas. No se necesita ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia

renal leve-moderada (acl. creatinina > 30 ml/min.) o hepática y su seguridad en niños no se encuentra establecida.

En la bibliografía consultada se referencian ensayos clínicos controlados con placebo (n>700, multicéntricos) y uno comparativo frente a placebo y a sumatriptan (n=668, doble ciego). En los estudios de búsqueda de dosis tanto el efecto antimigrañoso como la incidencia de efectos adversos fueron dosis-dependiente, siendo la dosis de 12.5 mg la que presentó un mejor cociente beneficio/riesgo. En los estudios frente a placebo el porcentaje de respuesta a las 2 horas fue significativamente superior en el grupo tratado con *almotriptan* frente a placebo (57-70% vs 32-42%) (la eficacia se midió por el % de pacientes que redujeron la intensidad del dolor de grave-moderado a leve o ausente dentro de las 2 horas de su administración). En el tratamiento de las recaídas se obtuvo una tasa de respuestas comparable a la obtenida con las primeras dosis de 12.5 y 25 mg. En el estudio de 4 brazos (placebo, 100 mg sumatriptan, 12.5 y 25 mg *almotriptan*) el porcentaje de respuesta fue ligeramente superior en el grupo tratado con sumatriptan aunque el porcentaje de recurrencia fue inferior; en cuanto a la tolerancia el perfil fue superior al del *almotriptan*. Por último destacar la ausencia de estudios comparativos con los otros nuevos triptanes de 2ª generación (rizatriptan, naratriptan y zolmitriptan).

Los efectos secundarios observados en los ensayos controlados frente a placebo fueron de intensidad leve-moderada y transitorios, entre ellos los de mayor incidencia fueron: cefalea, náuseas, mareo, somnolencia y dolor óseo. Por el momento no se han observado efectos cardiovasculares importantes (característicos de otros triptanes: aumento de la presión arterial y dolor torácico) pero no se pueden descartar debido a su escasa experiencia clínica.

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad y en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica ó hipertensión no controlada. Al carecer de datos se recomienda precaución en embarazo y lactancia.

Debe evitarse el uso concomitante con litio así como con otros agonistas 5 HT₁ dentro de las últimas 12 horas después de administrar *almotriptan*. Aunque puede interactuar con numeroso tipo de fármacos

(*) Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios.
(**) Agencia Española del Medicamento.
Mº Sanidad y Consumo. Madrid.

(MAO-A, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o del citocromo P₄₅₀, etc) no ha habido hasta la fecha interacciones clínicamente relevantes.

| COSTE TRATAMIENTO | Dosis (mg) | Pesetas |
|-------------------|------------|---------|
| Almotriptan | 12.5 | 1.474 |
| Sumatriptan | 100 | 2.431 |
| Rizatriptan | 10 | 1.435 |

CONCLUSIONES

Estamos ante un nuevo «triptan» para los ataques de migraña que ha evidenciado una eficacia comparable al sumatriptan y que por el momento presenta una mejor tolerancia cardiovascular; esta ventaja se tiene que confirmar con una experiencia clínica más amplia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex*® *Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol. 104 (2000).
- Holm KJ Spencer CM, Steiner T et al. Almotriptan. *CNS Drugs* 1999; 11; 159-166.
- Ficha Técnica del ALMOGRAN® AEM. Mº Sanidad y Consumo (2000).

LEFLUNOMIDA

| | | | | |
|--------------|--------|---------|-------------|------------------------------|
| ARAVA | 10 mg | 30 comp | PVP: 13.844 | Hoechst Marion Roussel, S.A. |
| | 20 mg | 30 comp | PVP: 16.288 | |
| | 100 mg | 3 comp | PVP: 6.108 | |

Con receta médica. Aportación: 40%. Diagnóstico hospitalario.
 Grupo terapéutico: M01A1.
 Potencial terapéutico: **C**.

La *leflunomida* es un principio activo inmunomodulador y antirreumático con propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias. Presenta una estructura derivada del isoxazol no relacionada químicamente con otros inmunosupresores ni otros antirreumáticos; en realidad es un profármaco que rápidamente se transforma en su metabolito activo MI (A77-1726). Junto con etanercept (todavía no autorizado en España) e infliximab (sólo autorizado, por ahora, en enfermedad de Crohn) representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la artritis reumatoide (nuevo mecanismo de acción propiamente antirreumático) forman parte de los denominados «fármacos modificadores de la enfermedad».

Su indicación aprobada es: tratamiento de la artritis reumatoide activa en pacientes adultos como «fármaco modificador de la enfermedad (DMARD)».

El tratamiento reciente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad con hemato o hepatotoxicidad puede resultar en un aumento de los efectos adversos; por consiguiente, el inicio del tratamiento con *leflunomida* debe ser cuidadosamente considerado atendiendo a estos aspectos de beneficio/riesgo.

Además, la sustitución de *leflunomida* por otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sin un período de aclarado puede incrementar la posibilidad de riesgos aditivos y de efectos adversos, incluso durante un periodo prolongado tras la sustitución.

Su metabolito activo actúa inhibiendo reversiblemente la dihidroorotato deshidrogenasa necesaria en la síntesis de novo de la pirimidina, con lo que se inhibe la síntesis de nucleótidos de pirimidina. También ha presentado efecto antiproliferativo sobre las células T implicadas en la destrucción de la articulación (in vitro) y antiinflamatorio (en animales). Todo ello conduce a una reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide así como de la progresión de la enfermedad.

Al menos el 80-95% de la dosis administrada por vía oral se absorbe, siendo rápidamente transformada en su metabolito activo A77-1726 a nivel intestinal y hepático alcanzando la C_{max} a las 6-12 horas. Este metabolito se une en una alta proporción a proteínas plasmáticas (albúmina) siendo a su vez metabolizada, excretándose en orina y heces más o menos en la misma proporción, caracterizándose por una semivida de eliminación larga (16 días).

La dosis inicial es de 100 mg/día durante 3 días y la de mantenimiento de 10-20 mg/día, sin modificarse en caso de insuficiencia renal grave ni en pacientes de edad avanzada. El efecto terapéutico comienza a las 4-6 semanas de iniciarse el tratamiento pudiendo mejorar hasta los 4-6 meses.

Con la *leflunomida* se han realizado varios ensayos clínicos frente a placebo y 4 estudios principales, en fase III comparativos: 2 con metotrexato (MTX) y 2 con sulfasalazina (SSZ) en 1481 y 555 pacientes con artritis reumatoide activa, respectivamente. Todos los ensayos fueron dobleciego, randomizados, paralelos y multicéntricos y de una duración de 24 semanas (frente a SSZ) y 52 semanas (frente a MTX), en ambos casos se amplió uno de los estudios 1 año más. Las variables de eficacia fueron: grado de dolor e inflamación de las articulaciones así como la evaluación global del médico y paciente respecto a la progresión de la enfermedad según el índice de respuesta ACR 20 (es decir mejora en el 20% de varios parámetros).

En estos estudios se vio una eficacia clínica y radiológica o de la *leflunomida* comparable a SSZ y a MTX. Resultó equivalente al MTX cuando la *leflunomida* se asoció a folato, ya que en caso contrario resultó inferior a MTX. En los estudios a más largo plazo la eficacia se mantuvo en todos los tratamientos.

Produce reacciones adversas de relativa gravedad, las más frecuentes (incidencia > 10%): diarrea, alopecia reversible, erupciones cutáneas, rash, infecciones respiratorias y dolor de cabeza. En los estudios se han presentado casos de elevación de enzimas hepáticas (sobre todo ALT y AST) y pancitopenia.

Se encuentra contraindicada en numerosas situaciones clínicas tales como: inmunodeficiencia, infección no controlada, insuficiencia renal, hipoproteinemia y afectación medular (anemia, leucopenia o trombocitopenia) severas, así como alteraciones hepáticas, serología de hepatitis B ó C positiva, embarazo y lactancia.

Se debe administrar bajo estrecha supervisión médica vigilando la posible aparición de infecciones, elevaciones de ALT y leucopenia. Su metabolito activo inhibe el CYP2C9, lo que puede originar un aumento de las concentraciones séricas de muchos fármacos (incluyendo AINEs); también puede aumentar la hepatotoxicidad del MTX. Para disminuir los niveles séricos del metabolito activo se utiliza colestiramina o carbón activo.

Puede interactuar con fármacos que compartan su vía metabólica hepática por CYP2C9 (fenitoína, warfarina y tolbutamida), algunos AINEs así como todos aquellos fármacos hepato o hematotóxicos.

| COSTE TRATAMIENTO/SEMANA | Dosis (mg) | Pesetas |
|--------------------------|----------------|-------------|
| Leflunomida | 10-20 / día | 3.230-3.801 |
| Auranofina | 6 / día | 1.232 |
| Metotrexato | 7.5 -15/semana | 36-72 |
| Sulfosalazina | 2.000/ día | 377 |

CONCLUSIONES

La *leflunomida* es un nuevo fármaco en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) que combina el efecto modificador de la progresión de la enfermedad con un efecto antiinflamatorio y mecanismo de acción novedoso que puede permitir tratamientos combinados con otros antirreumáticos clásicos como el metotrexato y sulfo-salazina.

Es el primer «antirreumático modificador de la enfermedad» de esta nueva generación de fármacos que se comercializa en España que ha demostrado enlentecer la progresión de la AR.

Teniendo en cuenta la gravedad de algunas de las reacciones adversas y que no se han encontrado ventajas clínicamente significativas respecto a otros antirreumáticos más experimentados y baratos (MTX y SSZ), por el momento sólo se le puede considerar una alternativa en el tratamiento de la AR cuando los otros fracasen o no se toleren.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex® Drug Evaluations* y *P&TQuik® Reports*. Micromedex Healthcare Series. Vol 104 (2000).
- Dunn EC, Small RE. *Leflunomide: an immunomodulatory agent for the treatment of rheumatoid arthritis*. *Formulary* 1999; 34:21-31.
- Anon. New drugs for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40: 110-111.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 259-266.
- Strand V, Cohen S, Schiff M et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-2550.
- Ficha Técnica de ARAVA® e Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). EMEA/AEM. Mº Sanidad y Consumo (2000).