

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT¹
Martínez de la Gándara M²
Martínez Vallejo M¹

ALEMTUZUMAB

MABCAMPATH 10 mg/ml sol.perf. 3 amp 3ml PVL: 1.250,11 € Schering
España

Con receta médica. Uso hospitalario.
Grupo terapéutico: L01E.
Potencial terapéutico: **B**.

El *alemtuzumab* es un nuevo anticuerpo monoclonal con actividad antineoplásica que ha sido autorizado a través de la EMEA por procedimiento centralizado. Es un anticuerpo monoclonal IG_{1K} humanizado obtenido por técnicas de DNA recombinante.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes con escasa o nula respuesta a agentes alquilantes o en aquellos con remisión de corta duración (menos de 6 meses) tratados con fludarabina.

Actúa selectivamente sobre el marcador biológico CD52 presente en la superficie celular de los linfocitos B y T, normales y malignos, en sangre periférica, provocando su lisis. También actúa sobre monocitos, timocitos y macrófagos.

Se administra en perfusión intravenosa durante dos horas, en dosificaciones crecientes: 3 mg (1^{er} día), 10 mg (2^o día) y 30 mg (3^{er} día), siendo ésta última la dosis de mantenimiento según tolerancia. Dicha dosificación se administra 3 veces por semana en días alternos, hasta un máximo de 12 semanas. Los pacientes deben ser premedicados con antihistamínico + analgésico (que evitan los efectos de la perfusión) así como con tratamiento antibiótico/antivírico (para evitar infecciones oportunistas).

Los datos farmacocinéticos son limitados: tiene una semivida aproximadamente de 12 días alcanzando niveles máximos de concentración en las primeras semanas de tratamiento y el estado estacionario se alcanza a la 6^a semana.

El dossier clínico del *alentuzumab* incluye varios ensayos clínicos de los que siete se refieren a la indicación autorizada (LLC): 4 son de dosificación y 3 de

eficacia/seguridad. Estos tres estudios, en fase II, incluyeron un total de 149 pacientes con LLC tratados anteriormente con agentes alquilantes (clorambucilo) o fludarabina, fueron multicéntricos, no-comparativos y abiertos, de una duración media de 12 semanas. Las variables de eficacia se midieron según nivel y tiempo de respuesta, definida principalmente por criterios hematológicos.

Los niveles de respuesta oscilaron entre 28-33%, con una respuesta completa del 2% y parcial de 21-31%. El tiempo hasta aparición de respuesta fue de 2-4 meses, con una mediana de duración de respuesta de 7-11.

No hay estudios comparativos con los fármacos de elección (clorambucilo/fludarabina). Indirectamente, los resultados con fludarabina descritos en la literatura en casos refractarios ha sido del 15-40% de respuestas completas y 15-50% de respuestas parciales.

En la actualidad se encuentra en estudio su eficacia en otras patologías como: linfoma no-Hodgkin, rechazo de trasplante y esclerosis múltiple.

Como todo antineoplásico, el principal riesgo del *alentuzumab* es la inmunosupresión que incrementa el riesgo de infección. Esta mielodepresión ha producido casos con neutropenia (85%), anemia (80%) y trombocitopenia (72%), que conlleva realizar una monitorización semanal de los recuentos sanguíneos y plaquetarios, así como linfopenia e infecciones oportunistas (sepsis, herpes simple y *Pneumocystis carinii*).

Otras reacciones adversas a destacar por su frecuencia (> 20%) están relacionadas con la perfusión: fiebre, náuseas/vómitos, diarrea, fatiga, cefalea, hipotensión, rash, urticaria y prurito, entre otras.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, infecciones sistémicas activas, VIH, neoplasia secundaria activa, embarazo y lactancia.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con patología cardíaca (cardiopatía isquémica, angina de pecho, etc) o en tratamiento antihipertensivo, así como se recomienda evitar inmunizaciones con vacunas con virus vivos.

(1) Dirección Gral. de Farmacia y PS.
(2) Agencia Española del Medicamento.
M^o de Sanidad y Consumo. Madrid.

COSTE TRATAMIENTO/ 28 DIAS	Dosis	Euros
Alentuzumab	30 mg, 3v/semana	5.000,44
Fludarabina	25 mg/m ² /día (5 días= 1 ciclo/4 sem)	760,20
Clorambucilo	0,1-0,2 mg / kg / día (3-6 sem)	0,13 ^(*)

(*) = a PVP (es de prescripción normal).

CONCLUSIONES

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una de las formas de leucemia mas frecuentes en el adulto. Aunque la experiencia clínica del *alentuzumab* es todavía muy limitada respecto a otros quimioterápicos y no hay estudios comparativos entre ellos, representa una buena alternativa en el tratamiento de la LLC cuando la terapia de 1ª línea (clorambucilo) y 2ª línea (fludarabina) han fracasado con un perfil de toxicidad aceptable. Sin embargo su empleo debe limitarse a casos de falta de respuesta a otros tratamientos dada su elevado toxicidad y coste.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- MabCampath®. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assesment Report (EPAR): MabCampath® . <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Alentuzumab. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 114 (2002).
- *P&T Quik® Reports*: Alentuzumab. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 114 (2002).
- Anon. Nouveautés à l'hôpital: Alemtuzumab pour certains cas de leucémie lymphoïde chronique avancée. *Rev Prescir* 2002; 22: 416-420.
- Cada DJ. Alemtuzumab: drug review. *Hosp Pharm* 2001; 36: 962-972.

ESOMEPRAZOL

AXIAGO	20 mg 14 comp	PVP: 20,73 € Ferrer Internacional, S.A.
	40 mg 14 comp	PVP: 29,73 €
NEXIUM MUPS	20 mg 14 comp	PVP: 20,73 € Astra Zeneca FcaSpain, S.A.
	40 mg 14 comp	PVP: 29,73 €

Con receta médica. Aportación: 40%.
Grupo terapéutico: A02B2.
Potencial terapéutico: C.

El *esomeprazol* es el quinto inhibidor de la bomba de protones autorizado en nuestro país por procedimiento de reconocimiento mutuo, siendo Suecia el

país de referencia. Presenta una estructura de benzimidazol, siendo el enantiómero S del omeprazol que, a su vez, es una mezcla racémica de los isómeros S y R.

Sus indicaciones autorizadas son :

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo, control a largo plazo de prevención de recidivas en pacientes ya curados y el tratamiento sintomático de la enfermedad.
- Infección por *Helicobacter pylori*: combinada con antibacterianos en la cicatrización de la úlcera duodenal asociada a la infección y la prevención de recidivas de úlceras pépticas asociadas.

Actúa, al igual que el omeprazol, inhibiendo la enzima H⁺/K⁺-ATPasa con lo que se inhibe la secreción ácida basal y la estimulada con una potencia similar al omeprazol racémico.

El *esomeprazol* (isómero S del omeprazol), se desarrolló con la finalidad de aumentar el efecto antisecreto del omeprazol en base a que el metabolismo del isómero S era mas lento y dependía menos del isoenzima CYP2C19 con unas áreas bajo la curva de concentración plasmática superiores. Con todo ello, se pretendía que con menores dosis se alcanzaran concentraciones plasmáticas superiores; sin embargo en los ensayos clínicos en la ERGE sólo se ha comparado *esomeprazol* en dosis superior al omeprazol (40 mg de *esomeprazol* con 20 mg de omeprazol), por lo que se desconoce los resultados que se obtendrían en caso de dosis superiores (p.e. 20 mg de *esomeprazol* con 40 mg de omeprazol).

La dosificación ensayada fue diferente dependiendo de la patología a tratar:

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo: 40 mg/día durante 4 semanas, pudiendo prolongarse según respuesta hasta un total de 8 semanas.
- Control a largo plazo de recidivas y tratamiento sintomático de la ERGE sin esofagitis: 20 mg/día.
- Infección por *H. pylori*: 20 mg asociado a 1 g amoxicilina y 500 mg claritromicina, 2 veces al día, durante 7 días.

Son ocho los ensayos clínicos realizados con *esomeprazol* (ESO) en las indicaciones autorizadas, pero todos, excepto uno, han sido publicados en forma de abstract:

- Infección por *H. pylori*: incluye 2 estudios multicéntricos, randomizados, doble-ciego y paralelos en un total de 894 pacientes con úlcera duodenal

en los que se comparó ESO vs omeprazol 20mg 2 veces día asociados a 500mg claritromicina + 1g amoxicilina 2 veces día. La eficacia medida en términos de erradicación del *Helicobacter* y de curación de úlcera a las 4 semanas de tratamiento fue similar con ambos fármacos.

También se destaca un estudio multicéntrico, randomizado, doble-ciego y paralelo en 515 pacientes con úlcera duodenal en el que se comparó la eficacia de doble (ESO 40mg 4 veces día + 500mg claritromicina 2 veces día) o triple terapia (ESO 40mg 4 veces día + 500mg claritromicina + 1g amoxicilina 2 veces día) durante 10 días. La eficacia fue muy superior con la triple terapia: erradicación del *Helicobacter* (84% vs 55%) y curación de úlcera (75% vs 66%).

- ERGE con esofagitis erosiva: hay dos estudios (uno de ellos es el único publicado completo) multicéntricos, randomizados, doble-ciego y paralelos en un total de 4.385 pacientes en los que se comparó ESO (20 y 40mg/día) vs omeprazol (20mg/día) siendo el ESO superior en cuanto a tasas de curación (70-90% ESO vs 65-87% omeprazol) y resolución de pirosis (60% vs 57%) a las 4 y 8 semanas de tratamiento.
- Prevención de recidivas: incluye 2 estudios multicéntricos, randomizados, doble-ciego y paralelos en un total de 693 pacientes en los que se comparó ESO (10, 20 y 40mg) vs placebo. El ESO fue significativamente superior en términos de curación mantenida a los 6 meses (54-94% según dosis vs 29%) y ausencia de pirosis al año (50-80% vs 15%).
- Tratamiento sintomático de la ERGE sin esofagitis: incluye 2 estudios multicéntricos y doble-ciego en un total de 1.063 pacientes con pirosis resuelta después de 4 semanas de tratamiento con ESO u omeprazol en los que se comparó ESO (20 y 40mg) vs placebo durante 6 meses. Los resultados en ambos estudios fueron similares, siendo ESO superior a placebo ya que la interrupción del tratamiento por control insuficiente de pirosis fue de 2-4 veces superior en el grupo tratado con placebo.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos en tratamientos a largo plazo (6-12 meses) fueron similares a los fármacos del grupo y dependientes de dosis; las más frecuentes fueron las gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento y náuseas) y el dolor de cabeza.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, embarazo y lactancia.

Se recomienda estrecha vigilancia en caso de aparición de sintomatología gástrica, en tratamientos a largo plazo, asociación a determinados fármacos y en pacientes con intolerancia a fructosa y malabsorción de glucosa o galactosa.

Presenta interacciones con fármacos que comparten igual vía metabólica (diazepam, imipramina, fenitoina, etc) así como cisaprida; estas interacciones pueden ser más importantes en los tratamientos "a demanda" en caso de terapia sintomática.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)*	Euros
Esomeprazol	40	2,12
Omeprazol	20	0,36 – 1,44(**)
Lansoprazol	30	1,55
Pantoprazol	40	1,59
Rabeprazol	20	1,58

(*) = Dosis en la "Esofagitis por reflujo".

(**) = Intervalo de coste por amplia variabilidad de precios.

CONCLUSIONES

El *esomeprazol*, es el quinto inhibidor de la bomba de protones que se autoriza en nuestro país. La evidencia disponible demuestra su eficacia y seguridad en las indicaciones para las que está autorizado, aunque no ha presentado ventajas respecto al omeprazol; por otro lado no hay estudios comparativos con el resto de los fármacos del grupo. Por ello, es un fármaco más en el tratamiento de estas patologías.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Axiago® y Nexium mups®. Ficha Técnica de la especialidad. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo (2002).
- UK Medicines Information Pharmacists Group (ukmi). Esomeprazole: Evaluation. <http://www.ukmi.nhs.uk/med.info>.
- P&T Quik® Reports: Esomeprazole. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 113 (2002).
- Zimmerman AE. Esomeprazole. A novel proton pump inhibitor for the treatment of acid-related disorders. *Formulary* 2000; 35: 882-893.
- Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole. A review of its use in the management of acid-related disorders in the US. *Drugs* 2002; 62: 1091-1118.
- Kale-Pradhan PB, Landry HK, Sypula WT. Esomeprazole for acid disorders. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 655-663.

LEVOSIMENDAN**SIMDAX** 2,5 mg/ml 1vial 5 ml PVL: 669,75 € Abbott Laboratorios, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: C01C.

Potencial terapéutico: **B**.

Levosimendan, un derivado de tipo piridazinona-dinitrilo, es el isómero activo de la forma racémica de simendan. Es un calcio-sensibilizante de los miofilamentos cardíacos que produce un aumento de la contractilidad miocárdica, con una acción adicional sobre los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular que le confiere además efectos vasodilatadores. A este tipo de fármacos con acción dual inotrópica positiva y vasodilatadora, se les conoce como inodilatadores. Ha sido autorizado por la UE por procedimiento de reconocimiento mutuo, siendo Suecia el país de referencia.

Está indicado para el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica grave. Sólo debe utilizarse como terapia añadida en situaciones en las que la terapia convencional con otros fármacos tales como diuréticos, inhibidores de la ECA y digitálicos no es suficiente y cuando es necesario soporte inotrópico.

Potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles del miocardio mediante la unión a la tropina C cardíaca, por un mecanismo calcio-dependiente. Incrementa la fuerza de contracción pero sin afectar a la relajación ventricular; además, abre los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular, induciendo la vasodilatación de los vasos arteriales de resistencia sistémicos y coronarios, así como de los vasos venosos sistémicos de capacitancia. En pacientes con insuficiencia cardíaca, las acciones inotrópica positiva y vasodilatadora de *levosimendan*, producen un aumento de la fuerza contráctil y una reducción tanto de la precarga como de la postcarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica.

Presenta una farmacocinética lineal, con una $C_{máx}$ que aumenta linealmente con la dosis, distribuyéndose rápidamente con elevada unión a proteínas plasmáticas (97-98%). La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 hora. Se metaboliza casi completamente por conjugación, dando lugar a conjugados que se excretan en orina y heces.

La dosis y duración de la terapia debe individualizarse de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente. El tratamiento se inicia con una dosis de carga de 12-24 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ perfundida durante 10 minutos, seguido de una infusión continua de 0,1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$. Transcurridos 30 a 60 minutos debe evaluarse la res-

puesta, disminuyendo la velocidad a 0,05 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ si es excesiva, o aumentando a 0,2 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ si la dosis es tolerada y se necesita un mayor efecto hemodinámico. La duración recomendada de la infusión es de 24 horas.

La eficacia y seguridad de *levosimendan* en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada han sido evaluadas en tres ensayos clínicos controlados. Los dos ensayos principales, LIDO (*Levosimendan Infusion vs DObutamine*) y RUSLAN (*Randomised stUdy on Safety and efectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an Acute myocardial inFarct*), han incluido un total de 707 pacientes.

En el ensayo LIDO, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparativo con dobutamina, se incluyeron 203 pacientes con insuficiencia cardíaca grave descompensada, de bajo gasto. Los pacientes recibieron una dosis inicial de carga de *levosimendan* de 24 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ durante 10 minutos, seguido de una infusión continua de 0,1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ durante 24 horas o una infusión continua de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ de dobutamina durante 24 horas. La variable principal de eficacia fue la mejoría hemodinámica, definida por un incremento del gasto cardíaco del 30% y una disminución de la presión capilar pulmonar de enclavamiento del 25%, tras 24 horas de tratamiento. También se evaluaron los cambios en los síntomas de la insuficiencia cardíaca (IC), el riesgo de empeoramiento y la mortalidad global durante los 30 días posteriores al tratamiento, la incidencia de efectos adversos y la supervivencia a los 180 días. Se observaron diferencias significativas en el grupo de *levosimendan* en cuanto a un mayor número de pacientes con mejoría de los parámetros hemodinámicos, menor incidencia de efectos adversos, menor empeoramiento de la IC y menor mortalidad global a los 30 días y mayor supervivencia a los 180 días. No hubo diferencias significativas en cuanto a los síntomas. En este ensayo también se realizó un análisis separado de los efectos relativos de los dos fármacos en presencia o ausencia de terapia con betabloqueantes, observándose que, en contraste con dobutamina, los beneficios hemodinámicos obtenidos con *levosimendan*, no se redujeron en los pacientes que recibieron dicha terapia.

En el ensayo RUSLAN multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la eficacia de varias dosis de *levosimendan* en 504 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada tras un infarto agudo de miocardio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir cuatro dosis de *levosimendan* (0,1-0,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$) o placebo durante 6 horas. La variable principal fue la propor-

ción de pacientes que experimentaron hipotensión o isquemia miocárdica de significación clínica. También se determinaron los efectos del fármaco sobre los síntomas y el riesgo combinado de empeoramiento de la IC y muerte a las 6 horas y 24 horas tras la infusión. La proporción de pacientes que experimentaron isquemia o hipotensión fue similar en ambos grupos. Durante las primeras 24 horas hubo una disminución significativa del riesgo de empeoramiento de la IC y muerte en el grupo de pacientes tratados con *levosimendan*. A los 14 días, la probabilidad de muerte fue significativamente menor en el grupo de *levosimendan*.

También se ha evaluado la eficacia de 5 diferentes regímenes de dosis de *levosimendan* IV comparado con placebo o dobutamina en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y paralelo en pacientes con IC estable de origen isquémico, observándose una respuesta hemodinámica favorable en al menos el 50% de los pacientes tratados con *levosimendan*.

No se dispone de estudios comparativos frente a los fármacos IV inhibidores de la fosfodiesterasa (milrinona, amrinona), por lo que queda por determinar su potencial en relación con estos fármacos.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a la administración de *levosimendan* se atribuyen a la vasodilatación y están relacionadas con la dosis, siendo las más frecuentes cefalea, náuseas, hipotensión, taquicardia o extrasístoles. En el ensayo LIDO comparativo con dobutamina, la incidencia de efectos adversos graves fue significativamente menor con *levosimendan*. En el ensayo RUSLAN, no hubo diferencias entre *levosimendan* y placebo en cuanto a la proporción de pacientes que experimentaron isquemia o hipotensión; la mayor frecuencia de estos efectos observada con la dosis más alta de *levosimendan* en este ensayo, parece atribuirse a una relación dosis-respuesta.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, obstrucción mecánica significativa que afecte al llenado o al vaciado ventricular o a ambos, insuficiencia renal o hepática grave y en hipotensión grave y taquicardia, así como en menores de 18 años.

Utilizar con precaución en insuficiencia hepática o renal leve-moderada y en pacientes con función cardíaca comprometida; en embarazo sólo se utilizará cuando el beneficio justifique los riesgos y se recomienda interrumpir la lactancia.

En cuanto a interacciones, no se han observado con la digoxina, betabloqueantes, ni nitratos; sin embargo la administración conjunta con mononitrato de isosorbida en voluntarios sanos, dio lugar a una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (µg/Kg/min)*	Euros
Levosimendan	0,05 - 0,2 (5-20,16 µg)	669,75-1.339,5
Dobutamina	2,5 - 20 (252 -2.016 µg)	4,77-19,08

(*) = En infusión continua de 24 horas, para un peso de 70 Kg

CONCLUSIONES

Levosimendan es un nuevo fármaco, primer representante de una nueva clase farmacológica denominada «inodilatadores» que mejora el estado hemodinámico de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. En los dos principales ensayos clínicos, se ha observado en los pacientes tratados una reducción de la mortalidad respecto a placebo y dobutamina; no obstante, esta potencial ventaja debe confirmarse en futuros estudios prospectivos que evalúen el desenlace clínico.

A diferencia de otros fármacos con indicaciones similares, su acción inotrópica no precisa de un incremento del calcio libre citosólico, por lo que puede resultar menos arritmogénico que inotrópicos convencionales como simpaticomiméticos e inhibidores de la fosfodiesterasa III; no se dispone por el momento de estudios comparativos frente a fármacos similares.

Aunque queda por investigar su influencia en la mortalidad a medio y largo plazo, supone una alternativa útil en situaciones especiales como son pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que sufren una descompensación aguda.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Simdax[®]. Ficha técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento (AGEMED). Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002.
- Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 2001; 61(5): 613-629.
- Lehtonen LA. Levosimendan: un calciosensibilizante parenteral con efectos vasodilatadores adicionales. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(5): 955-971.
- *Drugdex[®] Drug Evaluations*: Levosimendan. Micromedex[®] Healthcare series. Vol. 114 (2002).
- Follath F, Cleland JGF, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23(18): 1422-1432.