

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT¹

ANAKINRA

KINERET 100 mg 7 jer. perc. PVL: 200 € Amgen, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: L01E.

Potencial terapéutico: **C/B**.

El *anakinra* es un nuevo antagonista competitivo de la interleukina-1 (IL-1) que ha sido autorizado a través de la EMEA por procedimiento europeo centralizado. Es la forma recombinante del antagonista del receptor de la IL-1 humana expresada en *E.coli* con estructura proteica no glucosilada.

Se encuentra indicado en el tratamiento de síntomas y signos de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato, en pacientes que no han respondido bien a la administración de metotrexato sólo.

Actúa uniéndose de forma competitiva a los receptores de la IL-1 (α y β) neutralizando la actividad biológica de la IL-1 (citoquina pro-inflamatoria clave que interviene en determinadas respuestas celulares tipo inflamatorio, como es la sinovial) característica de la artritis reumatoide.

Se administra vía subcutánea con una biodisponibilidad del 95% alcanzando la $C_{máx}$ a las 3-7 horas, siendo excretada por orina (se excreta 10 % inalterada y resto metabolizada, aunque se desconoce la vía metabólica); su semivida de eliminación es aproximadamente 6 horas.

La dosis recomendada es de 100 mg/día en inyección subcutánea, no necesitándose ajuste de dosis en personas de edad avanzada ni en insuficiencia hepática ni renal; en menores de 18 años se carece de experiencia por lo que no se recomienda su uso.

La experiencia clínica de *anakinra* incluye ensayos clínicos tanto en monoterapia (de dosificación) como asociado a metotrexato. La mayoría de estos ensayos fueron multicéntricos, doble-ciego, randomizados y controlados con placebo, con una duración variable que osciló entre 4, 8, 12 ó 24 semanas; la principal variable de eficacia fue el "criterio ACR₂₀ (*American College of Rheumatology*)" que incluye un 20% de mejoría en relación al número de articulaciones inflamadas y doloridas, con una mejora igual o superior al 20% en al menos 3 de los 5 parámetros (valoración médica y la

del paciente, dolor, proteína C reactiva y cuestionario sobre valoración del estado de salud), y como secundarias el porcentaje en los criterios ACR₅₀ y ACR₇₀.

En los dos ensayos en monoterapia, en un total de 647 pacientes, se observó la dosificación (en uno se estudió el intervalo y en el otro la dosis) viendo que los mejores resultados, en términos de disminución del nº de articulaciones afectadas (inflamación y dolor), fue una dosis al día de 150 mg.

En cuanto a los estudios en terapia combinada con metotrexato, caben destacar dos:

- El primero en 419 pacientes con artritis reumatoide previamente tratados con metotrexato 12.5-25 mg/semana durante 6 meses a los que se les administró también *anakinra* en varias dosificaciones (0.1, 0.4, 1 y 2 mg/kg/día) durante 24 semanas. Ya a las 12 semanas de tratamiento el 46% de los pacientes que recibieron 1 mg/kg/día de *anakinra* alcanzaron el ACR₂₀ comparado con el 38% en el grupo de 2 mg/kg/día y el 20% del grupo placebo.
- El segundo estudio incluyó 501 pacientes con artritis reumatoide activa tratados durante mas de 6 meses con metotrexato 10-25 mg/semana a los que también se les administró *anakinra* 100 mg/día durante 24 semanas. El valor ACR₂₀ lo alcanzaron un 38% de pacientes tratados con la asociación en comparación al 22% del grupo placebo.

Por el momento no hay estudios comparativos con otros fármacos utilizados en la AR, tanto convencionales (AINEs, antirreumáticos no analgésicos e inmunomoduladores) como más innovadores (factores de necrosis tumoral: infliximab y etanercept); en estos últimos, de forma indirecta, se ha observado mayor eficacia del *anakinra* pero con el inconveniente de la dosificación diaria.

La seguridad de *anakinra* se ha evaluado en varios ensayos clínicos controlados con placebo en un total de 2606 pacientes con AR (1812 tratados al menos durante 6 meses y 570 durante al menos un año) de los que 1379 han estado expuestos a dosis igual o mayor de 100 mg/día. En estos estudios cabe destacar una mayor incidencia de infecciones en el grupo tratado con *anakinra* (1.8%) vs a placebo (0.7%) y de neutropenia (2.4% *anakinra* vs 0.4% placebo), sin embargo la incidencia de reacciones adversas graves fue similar en ambos grupos (7.1% *anakinra* vs 6.5% placebo).

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se destacan las reacciones en el lugar de inyección (erite-

⁽¹⁾ Dirección General Farmacia y PS.
M.º Sanidad y Consumo.

ma, equimosis, inflamación y dolor), dolor de cabeza, náuseas y diarrea y como menos frecuentes pero más importantes la neutropenia y las infecciones graves (principalmente bacterianas y más específicamente en pacientes con antecedentes asmáticos).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad al fármaco, en insuficiencia renal grave, no recomendándose su uso en pacientes con neutropenia, tumores pre-existentes, embarazo y lactancia; debe utilizarse con precaución en caso de antecedentes de infección recurrente o enfermedad subyacente y personas de edad avanzada.

En cuanto a las interacciones se recomienda no administrar simultáneamente vacunas con microorganismos vivos así como esta contraindicado la administración simultánea con etanercept por el aumento del riesgo de aparición de infecciones graves y neutropenia.

COSTE TRATAMIENTO/8 SEMANAS	Dosis	Euros
Anakinra	100 mg / día	1.600
Etanercept	50 mg / semana	2.017,88
Infliximab	3 mg / kg / 8 semanas ^(*)	1.199,1

(*) = Vía intravenosa y peso medio 70 kg.

CONCLUSIONES

El *anakinra* es el primer antagonista de la interleukina-1 que constituye una nueva vía farmacológica en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide siendo una alternativa en pacientes que no han respondido satisfactoriamente al metotrexato (fármaco de elección), donde ha evidenciado su eficacia clínica.

Sin embargo, por el momento se desconoce su efecto sobre la progresión de la enfermedad, su seguridad a largo plazo y se carecen de estudios comparativos con otros fármacos utilizados en la AR como para poder establecer su lugar en la terapéutica, por lo que actualmente podemos considerarlo como un fármaco mas en el tratamiento de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Kineret®. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Kineret®. <http://www.eudra.org/emea.html>

- *Drugdex® Drug Evaluations: Anakinra.* Micromedex® Healthcare Series. Vol. 117 (2003).
- *P&T Quik® . Reports: Anakinra.* Micromedex® Healthcare Series. Vol. 117 (2003).
- Cada DJ, Levien T, Baker DE. Anakinra: drug review. *Hosp Pharm* 2002; 37: 619-629.
- Anon. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drug Ther* 2002; 44: 18 – 19.

FROVATRIPTAN

FORVEY	2.5 mg	4 comp.	PVP: 23,30 €	Menarini, S.A.
		6 comp.	PVP: 29,12 €	
PERLIC	2.5 mg	4 comp.	PVP: 23,30 €	Guidotti Farma, S.L.
		6 comp.	PVP: 29,12 €	

Con receta médica. Prescripción normal.
Grupo terapéutico: N02C.
Potencial terapéutico: C.

El *frovatriptan* es el séptimo “triptan”, agonista selectivo de los receptores 5-HT₁ de la serotonina que ha sido autorizado por procedimiento europeo a través de reconocimiento mutuo, siendo Francia el país de referencia. Su estructura química es similar a los otros fármacos del grupo, presentando mayor similitud con el eletriptan.

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

Como todos los fármacos de su grupo se une a los receptores de la serotonina 5-HT₁ presentando elevada afinidad sobre los 1B y 1D; sin embargo su afinidad es baja en los 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ y 5-HT₅. Se ha visto que actúa selectivamente a nivel de las arterias extracerebrales intracraneales, produciendo vasoconstricción e inhibiendo la excesiva dilatación de estos vasos durante el ataque de migraña.

Se absorbe bien por vía oral presentando una biodisponibilidad baja (22-30%) alcanzando la C_{máx} a las 2-4 horas de su administración. Se metaboliza a nivel hepático a través del citocromo P₄₅₀ isoenzima CYP1A2 excretándose por orina (32%) y heces (62%). Se caracteriza por presentar una semivida de eliminación terminal de 26 horas, la más larga dentro del grupo de los triptanes.

Se debe administrar lo antes posible una vez iniciada la crisis en dosis de 2.5 mg; en caso de recurrencia, después de un alivio inicial, se puede administrar una 2ª dosis después de, por lo menos, 2 horas respecto a la 1ª dosis. No se necesita ajuste de dosis ni en insuficiencia renal ni en hepática (ésta última si es leve - moderada).

Debido a la ausencia de datos, se recomienda no utilizar en personas mayores de 65 años ni en menores de 18 años, así como tampoco en embarazo y lactancia.

El dossier clínico del *frovatriptan* incluye 5 ensayos clínicos uno en fase II y 4 en fase III en un total de 4.654 pacientes con migraña (según los criterios diagnósticos de la “*International Headache Society- IHS*”), de los que 2.772 recibieron la dosis autorizada de 2,5 mg/día. Los parámetros que evaluaron la eficacia fueron: alivio de la cefalea (mejoría de grave- moderada a leve-ausente) a las 2-4 horas, ausencia de dolor y recurrencia (alivio de la cefalea dentro de las 4 horas con reaparición a las 24 horas postdosis).

Casi todos los estudios en fase II fueron de búsqueda de dosis, por lo que se destacan los realizados en fase III (uno a largo y tres a corto plazo- uno de ellos comparativo con sumatriptan 100mg) orientados hacia su eficacia clínica; todos fueron doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo e incluyeron un total de 2208 pacientes. Los resultados de los tres estudios a corto plazo (1.712 pacientes), en relación a las variables principales de eficacia, fueron:

- Alivio de la cefalea a las 2 horas: el grupo del *frovatriptan* (37-46%) fue superior a placebo (21-27%) y similar a sumatriptan (47%).
- Alivio completo del dolor: el grupo del *frovatriptan* (9-14%) fue superior a placebo (2-3%) aunque fue superior el sumatriptan (18%).
- Recurrencia a las 24 horas: el grupo del *frovatriptan* (10-25%) fue inferior a placebo (24-31%) y a sumatriptan (31%).

Las reacciones adversas más comunicadas en estos ensayos fueron leves y transitorias citándose como más frecuentes (incidencia ≤ 10%): mareo, parestesia, cefalea, somnolencia, náuseas, sequedad de boca, dolor abdominal, rubor, palpitaciones, aumento de la sudoración, entre otras (con una incidencia similar al grupo placebo pero inferior al sumatriptan).

Presenta contraindicación en caso de hipersensibilidad, patología cardíaca (antecedentes de IAM, cardiopatía isquémica, HTA moderada-severa o leve no controlada, etc), accidente cerebrovascular o isquémico transitorio, insuficiencia hepática grave, y simultáneamente con fármacos ergotamínicos u otros agonistas 5-HT₁. No debe utilizarse de forma preventiva y se recomienda utilizar con precaución y sólo cuando sea estrictamente necesario en caso de embarazo o lactancia.

Antes de iniciar el tratamiento se deben excluir otras enfermedades neurológicas, así como se recomienda utilizar con precaución en la postmenopausia.

No se recomienda su uso concomitante con IMAOs, hierba de San Juan, así como se debe tener precaución en caso de uso simultáneo de anticonceptivos orales, fluvoxamina, metilergometrina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.e. fluoxetina, citalopram, etc.).

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Frovatriptan	2,5	4,85
Eletriptan	40	7,99
Sumatriptan	100	13,45
Almotriptan	12,5	8,86
Rizatriptan	10	7,98

CONCLUSIONES

El *frovatriptan* es un nuevo antimigrañoso con eficacia clínica probada en el tratamiento de las crisis agudas de cefalea que por el momento no ha mostrado ninguna diferencia significativa con los fármacos de su grupo (en el único estudio comparativo la eficacia fue similar) ni siquiera potencialmente. Por ello, en principio y, hasta que no se realicen más ensayos clínicos comparativos con los otros “triptanes”, sólo se puede decir que es otro principio activo más en el ya amplio arsenal terapéutico de la migraña.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Forvey® y Perlic® Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación . AGEMED. Mº Sanidad y Consumo 2003.
- *Drugdex® Drug Evaluations*: Frovatriptan. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 117 (2003).
- *P&T Quik®*. Reports: Frovatriptan. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 117 (2003).
- Cada DJ, Levien T, Baker DE. Frovatriptan succinate: drug review. *Hosp Pharm* 2002; 37: 391-401.
- Anon. Frovatriptan for migraine. *Med Lett Drug Ther* 2002; 44: 19-20.