

# Nuevos principios activos

## GEFITINIB

IRESSA® 250 mg 3x10 comps PVP: 2.174,94 €  
AstraZeneca Fca España, S.A..

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.  
Código ATC: L01XE02.

Es un nuevo inhibidor de la proteína quinasa indicado en tratamiento de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK. Estructuralmente se encuentra relacionado con otros fármacos del grupo, como el erlotinib, con el que también comparte un novedoso mecanismo de acción.

La dosis es de 250 mg una vez al día.

Actúa inhibiendo de forma selectiva y competitiva la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo de esta forma el crecimiento tumoral cuando está presente este factor, tal y como ocurre en ciertos subgrupos de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en pacientes con adenocarcinoma de pulmón CPNM avanzado en tres ensayos clínicos pivotaes tanto como tratamiento de primera línea (estudio IPASS) como de segunda línea (estudio INTEREST e ISEL), siendo el criterio principal de valoración la supervivencia libre de progresión tumoral (tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de evidencia de progresión tumoral o muerte por cualquier causa):

- Estudio IPASS.- fue un estudio en fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico y comparativo frente a carboplatino + paclitaxel, en 1217 pacientes no fumadores o exfumadores ocasionales. Los resultados mostraron una superioridad del fármaco solamente en los pacientes que presentaban la mutación positiva EGFR en los que los resultados fueron:
  - Tiempo hasta progresión o muerte: 9,5 vs. 6,3 meses
  - Tasa de respuesta: 71,2% vs. 47,3%
  - Supervivencia global: no hay datos.
- Estudio INTEREST.- fue un estudio en fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico y comparativo frente a docetaxel, en 1466 pacientes pretratados con derivados del platino. Los resultados mostraron una eficacia similar para ambos fármacos pero solamente en los pacientes que presentaron

la mutación positiva EGFR, siendo los resultados obtenidos:

- Tiempo hasta progresión o muerte: 7,0 vs. 4,1 meses
  - Tasa de respuesta: 42,1% vs. 21,1%
  - Supervivencia global: 14.2 vs. 16.6 meses
- Estudio ISEL.- fue un estudio en fase III, doble-ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, en 1692 pacientes pretratados con otros quimioterápicos. Los resultados mostraron una eficacia superior del gefitinib vs. placebo pero solamente en los pacientes que presentaron la mutación positiva. Los resultados fueron:
    - Tiempo hasta progresión o muerte: 10,8 vs. 3,8 meses
    - Tasa de respuesta: 37,5% vs. 0%
    - Supervivencia global: no hay datos

La seguridad se investigó en 2.462 pacientes y los resultados de los estudios mostraron una tolerancia moderada; entre las reacciones adversas más frecuentes se citan diarrea y reacciones cutáneas, destacándose como grave (aunque de muy baja incidencia) la aparición de enfermedad pulmonar intersticial (1.3%). Dado su carácter novedoso se ha autorizado con un plan de gestión de riesgos de seguridad.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y lactancia y sólo debe utilizarse en pacientes con mutación EGFR positiva.

Los inductores del CYP3A4 (fenitoína, carbamazepina, etc.) y los que elevan el pH gástrico (inhibidores bomba protones, antagonistas H<sub>2</sub>) disminuyen las concentraciones plasmáticas del gefitinib, por lo que deberían ser monitorizados.

	Dosis	Coste tratamiento/ 21 días*
Gefitinib (oral)	250 mg	1431,78 (68,18x21)
Erlotinib (oral)	150 mg	1431,78 (68,18x21)
Docetaxel+Cisplatino (iv)	75+75 mg/m <sup>2</sup>	857,03 (809,01+48,02**)
Paclitaxel+Cisplatino (iv)	175+80 mg/m <sup>2</sup>	695,95 (560,95+ 58,02)**

(\*)= Para poder establecer comparaciones se ha calculado a PVL por ser unos de Uso y otros de Diagnóstico hospitalario y en tratamiento de 21 días por presentar los iv ciclos con este intervalo.  
(\*\*)= precio de medicamento genérico.

## CONCLUSIONES

El gefitinib comparte con el erlotinib un mecanismo de acción novedoso que ha supuesto un avance importante en la terapéutica del CPNM localmente avanzado o metastásico, aunque sólo en aquellos pacientes que presenten mutaciones EGFR positivas. Por el momento no se han realizado ensayos clínicos comparativos con ambos fármacos, aunque el gefitinib es el único indicado como tratamiento de 1º línea por lo que representa una nueva e importante opción terapéutica, siendo además el único fármaco que hasta ahora tiene autorizada esta indicación.

### TOLVAPTAN

SAMSCA® 15 mg 10 comps PVP: 869,35 € Otsuka Ph, S.A.  
30 mg 10 comps PVP: 869,35 €

Con receta médica. Dispensación sólo en Servicios de Farmacia de hospital.

Código ATC: C03XA01.

Es el primer fármaco del grupo “antagonistas orales de la vasopresina” autorizado en Europa, para el tratamiento de la hiponatremia secundaria en casos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

Actúa de forma muy específica antagonizando el receptor  $V_2$  de vasopresina (con mayor afinidad por este receptor que la vasopresina arginina natural), que desempeña un papel en la regulación del riñón para la secreción de fluidos; de este modo, el medicamento promueve la acuarexis, es decir la secreción de agua libre de electrolitos, y por ende se aumenta la concentración de sodio.

El tratamiento es en pacientes adultos y debe iniciarse a una dosis de 15 mg una vez al día, la cual se puede incrementar hasta un máximo de 60 mg una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico. La duración del tratamiento es dependiente de la causa que lo provoca; en el contexto de la hiponatremia, la duración del tratamiento queda determinada por la enfermedad subyacente y su tratamiento. Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico. En general, la duración media de tratamiento establecida inicialmente es de 30 días.

El único tratamiento alternativo hasta la fecha para esta patología es la restricción hídrica y en caso de que no sea suficiente, administración de fármacos inespecíficos de limitada efectividad como la furosemida, la demeclociclina (no autorizada ya en España), el litio (con bastantes efectos secundarios) o la urea, siempre bajo estricta vigilancia médica.

Los informes de experto indican que el inicio del tratamiento debe realizarse en el hospital con monitoriza-

ción estricta del estado del paciente y que el seguimiento del paciente debe hacerse en hospital por médicos expertos en trastornos hidroelectrolíticos.

Dado que es el primer fármaco de su grupo y las alternativas de tratamiento son inespecíficas y poco eficaces, no se puede establecer un coste económico comparativo. Simplemente se puede decir que, aunque el coste del medicamento es considerable ello se queda compensado porque reduce el número de días de estancia hospitalaria y pruebas analíticas en estos pacientes.

El dossier clínico sobre su eficacia incluye 2 ensayos clínicos pivotaes, doble-ciego y controlados con placebo en un total de 424 pacientes con hiponatremia debido a diferentes causas subyacentes y tratados durante 30 días. La variable principal de eficacia fue el cambio del valor basal del sodio sérico los días 4º y 30º respecto al inicial. El efecto se observó en todos los pacientes, independientemente de la causa subyacente que causó la hiponatremia, alcanzando valores normalizados un 49 y 60% vs al 11 y 27% del grupo placebo en el día 3º y 30º respectivamente.

El perfil de efectos secundarios más frecuentes aparecidos en los ensayos clínicos son: sed, xerostomía, náuseas y poliaquiuria.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, anuria, hipovolemia, hiponatremia (normal o hipovolémica), embarazo y lactancia.

Aumenta su concentración plasmática al administrarse conjuntamente con inhibidores del CYP3A4 y digoxina, disminuyendo en el caso de inductores del CYP3A4.

## CONCLUSIONES

Se trata de un medicamento con un específico mecanismo de acción y es el único y primer fármaco aprobado por la EMA en la indicación de SIAHD, enfermedad sin un tratamiento específico, siendo el primero de su grupo.

Representa un gran avance en la terapéutica de la enfermedad ya que es el primer tratamiento eficaz cubriendo una laguna terapéutica.

## Medicamentos genéricos: nuevos principios activos autorizados como EFG durante el primer semestre de 2010

Durante el presente año se han autorizado en el primer semestre como EFG con primer principio activo 8 principios activos: hidroclorotiazida, esomeprazol, gluconato de hierro, nitroglicerina, rivastigmina, terlipresina, topotecan, trandolapril y 2 asociaciones con hidroclorotiazida: irbesartan y valsartán.

- **HIDROCLOROTIAZIDA** (1 presentación, comprimidos)  
Está indicada para:
  - Hipertensión arterial: como monofármaco o asociado a otros antihipertensivos (betabloqueantes, vasodilatadores, antagonistas del calcio, IECA, reserpina).
  - Edemas: debidos a insuficiencia cardíaca, renal y hepática leve o moderada; edemas premenstruales e idiopáticos.
  - Diabetes insípida renal: cuando no esté indicado el tratamiento con hormona antidiurética.
  - Hipercalciuria idiopática: como tratamiento preventivo de concreciones calcáreas urinarias.
- **ESOMEPRAZOL** (6 presentaciones, comprimidos)  
Indicado en:
  - el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
  - en combinación con un régimen antibacteriano apropiado para la erradicación de *Helicobacter pylori* y cicatrización de la úlcera duodenal asociada a *H. pylori*.
  - cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE en pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE.
  - tratamiento del síndrome de Zollinger Ellison.
- **GLUCONATO HIERRO** (1 presentación, comprimidos)  
Los suplementos de hierro están indicados en la prevención y el tratamiento de la anemia ferropénica derivada de una dieta inadecuada, mal absorción, embarazo y/o pérdida de sangre.
- **IRBESARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA** (3 presentaciones, comprimidos)  
Indicada para el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se controla adecuadamente con irbesartán o hidroclorotiazida en monoterapia.
- **NITROGLICERINA** (6 presentaciones, parches transdérmicos)  
Indicada para la profilaxis de la angina de pecho por esfuerzo y en reposo, asociado a insuficiencia coronaria.
- **RIVASTIGMINA hidrogeno tartrato** (7 presentaciones, solución oral)  
Sus indicaciones son:
  - Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.
  - Tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.
- **TERLIPRESINA** (2 presentaciones, inyectable)  
La indicación autorizada para estas dos presentaciones es el tratamiento de varices esofágicas sangrantes.
- **TOPOTECAN hidrocloreuro** (5 presentaciones, inyectable, Uso hospitalario)  
En monoterapia está indicado en el tratamiento de:
  - pacientes con carcinoma metastásico de ovario después del fracaso de la terapia de primera línea o posteriores.
  - pacientes con cáncer de pulmón de células pequeña [CPCP] recidivante para los que no se considera apropiado el re-tratamiento con el esquema de primera línea.

En combinación con cisplatino, está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de cérvix que han recaído tras radioterapia y en pacientes con enfermedad en estadio IVB.
- **TRANDOLAPRIL** (3 presentaciones, cápsulas)  
Indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. Disfunción ventricular izquierda, tras infarto de miocardio con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, y/o con o sin isquemia residual.
- **VALSARTÁN / HIDROCLOROTIAZIDA** (3 presentaciones, comprimidos)  
Indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial. También está indicado en pacientes cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con valsartán o hidroclorotiazida en monoterapia.