

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT. *
Martínez de la Gándara, M. *

LEVACETILMETADOL

ORLAAM 10 mg/ml frasco 500 ml PVL: 50.000 Sipaco Internacional Ltda.

Con receta de estupefacientes. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: N02A.

Potencial terapéutico: **B**.

El *levacetilmetadol* (LAAM) es un agonista opiáceo sintético tipo morfina, de larga duración con una estructura similar a la metadona. Aunque presenta propiedades analgésicas y otras características de los opiáceos, su utilización sólo se ha orientado hacia la dependencia de opiáceos.

Su indicación aprobada es: «Tratamiento de mantenimiento sustitutivo de la adicción a opiáceos en adultos, previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo de tratamiento que incluye atención médica, social y psicológica».

El LAAM es un agonista de los receptores mu opiáceos; para la indicación para la que se encuentra autorizado presenta un doble mecanismo de acción: por un lado actúa como sustituto de opiáceos tipo morfina suprimiendo los síntomas del síndrome de abstinencia en personas dependientes y, por otro lado, su administración crónica por vía oral produce una tolerancia capaz de bloquear la «euforia» subjetiva producida por dosis habituales de opiáceos parenterales. Como la morfina, también afecta al SNC y músculo liso produciendo analgesia y sedación, pero su uso crónico produce tolerancia.

Se absorbe rápidamente por vía oral, aunque su comienzo de acción es lento (aprox. 2-4 h de su administración, cuando alcanza su $C_{m\acute{a}x}$). Presenta un rápido efecto de 1^{er} paso hepático (a través del sistema citocromo P₄₅₀) transformándose en dos metabolitos farmacológicamente más activos que el LAAM y que son los responsables de su prolongada duración de acción (48-72 h). Comparado con metadona su comienzo de acción es más lento, pero sin embargo su duración es más larga (48-72 h vs 24 h de la metadona)

lo que le permite intervalos de administración más largos (3v/semana vs metadona diaria).

Debido a que su comienzo de acción es lento, la iniciación del tratamiento siempre se realiza con metadona durante varias semanas, en dosis diarias escalonadas hasta alcanzar la dosis eficaz y posteriormente cambiar al LAAM. La dosis del LAAM es de 1.2-1.3 veces la dosis de mantenimiento eficaz de metadona, en días alternos, sin exceder la dosis máxima de 120 mg. Aunque la dosis debe individualizarse, generalmente oscila entre 60-90 mg/3v/semana.

En los ensayos clínicos controlados, el LAAM ha mostrado una eficacia similar a metadona en la deshabituación de opiáceos, observándose que los sujetos que más se beneficiaban eran los que necesitaban un menor control, ya que al administrarse en días alternos las visitas clínicas son menos frecuentes.

Como todos los opiáceos, produce efectos sobre el SNC pudiendo aparecer depresión respiratoria, por lo que su manejo debe realizarse por personal cualificado, bajo supervisión médica y en centros especializados con los equipos adecuados por si surge alguna emergencia. Sus reacciones adversas más frecuentes son similares a la metadona aunque en algunos casos parece que causa menos sedación, entre ellas se citan a nivel gastrointestinal (dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, estreñimiento), respiratorias (tos, rinitis), dermatológicas (rash), urogenitales (disminución de la libido, retraso en la eyaculación), bradicardia, artralgia, visión borrosa, astenia, síntomas gripales.

Debido a su metabolismo por el citocromo P₄₅₀ presenta interacción con numerosos fármacos, como:

- activadores de enzimas microsomales que aumentan su metabolismo y, como consecuencia su actividad: rifampicina, fenobarbital, fenitoina y carbamazepina, entre otros.
- inhibidores de enzimas microsomales que disminuyen su metabolismo y, como consecuencia su actividad: cimetidina, eritromicina y ketoconazol, entre otros.

Se encuentra contraindicado el uso simultáneo de naloxona (salvo en caso de sobredosis de LAAM) e

(*) Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios. Mº Sanidad y Consumo. Madrid.

IMAOs, en embarazo, lactancia, insuficiencia respiratoria, hepática o renal y afecciones cardíacas como bradicardia, prolongación del intervalo QT y pacientes en tratamiento con antiarrítmicos I y II.

COSTE TRATAMIENTO

COSTE TRATAMIENTO (*)/DÍA	Dosis	Pesetas
LAAM	250 mg/sem.	50.000
Metadona	100 mg/día	903

(*) = Coste aproximado.

CONCLUSIONES

El *levacetilmetadol* es un nuevo agonista opiáceo que, debido a su lento comienzo de acción, sólo puede utilizarse como alternativa a la metadona cuando con ésta se ha alcanzado la dosis eficaz de mantenimiento en la deshabitación de opiáceos. Por otro lado, por su intervalos de administración más prolongados (cada 3 días) su uso se prefiere en pacientes que no requieren muchas visitas clínicas al centro de deshabitación favoreciéndose el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Todo ello le confiere una ventaja asistencial en el tratamiento de deshabitación de toxicómanos, pero su precio supera ampliamente al jarabe de metadona que actualmente se emplea.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex^R Editorial Staff. *Drugdex^R Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. (Vol. 96; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Levomethadyl acetate».
- Finn P, Wilcock K. Levo-alpha acetyl methadol (LAAM): its advantages and drawbacks. *J Subst Abuse Treatm* 1997; 14: 559-564.
- Anon. LAAM: a long-acting methadone for treatment of heroin addiction. *Med Lett Drugs Ther* 1994; 36: 52.
- Pendergast ML, Grella C et al. Levo-alpha acetyl methadol (LAAM): clinical, research and policy issues of a new pharmacotherapy for opioid addiction. *J Psych Drugs* 1995; 27: 239-247.
- Ficha técnica de la especialidad ORLAAM^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

NELFINAVIR

VIRACEPT 250 mg 270 comp PVL: 52.300 Roche Registration Limited
50 mg/g polvo frasco de 144 g PVL: 5.602

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: JO5A.

Potencial terapéutico: A.

Nelfinavir es un nuevo inhibidor de la proteasa (IP) no peptídico, siendo el cuarto antirretroviral IP que se comercializa en España. Su estructura química deriva del núcleo de la quinolinocarboxamida.

Está indicado en el tratamiento de pacientes infectados por VIH-1 con inmunodeficiencia avanzada o progresiva en combinación con antirretrovirales análogos de nucleósidos.

Actúa como inhibidor potente y selectivo de las proteasas del VIH. Se une a la enzima e impide la división de las poliproteínas dando lugar a partículas virales inmaduras carentes de actividad.

La absorción oral está favorecida con la ingesta de alimentos, alcanzándose la concentración máxima a las 2-4 horas. Se une en un 98 % a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución elevado, lo que sugiere una penetración intensa del *nelfinavir* en los tejidos. La mayor parte se metaboliza por el citocromo P-450 a un metabolito oxidado que presenta la misma actividad «in vitro» que el fármaco de origen. Más del 80 % de la dosis oral se elimina por heces.

La dosis habitual para adultos es de 750 mg cada ocho horas y para niños 20-30 mg/kg, tres veces al día.

Nelfinavir asociado a uno o más inhibidores de la transcriptasa ha demostrado ser eficaz disminuyendo la carga viral y aumentando el número de CD4, manteniéndose estos efectos al menos 24 semanas. En los ensayos realizados, el *nelfinavir* en monoterapia resultó ser mucho menos eficaz y con unos efectos menos prolongados que en terapia combinada. En el principal ensayo clínico realizado con 297 pacientes VIH-1 seropositivos, la combinación zidovudina + lamivudina (3TC) + *nelfinavir* se mostró claramente superior a zidovudina + lamivudina en términos de disminución de carga viral y aumento de CD4. A las 24 semanas de tratamiento el porcentaje de pacientes con niveles indetectables en plasma de ARN del VIH fue del 81 % en el grupo de la triple terapia con *nelfinavir* y del 18 % en el de zidovudina + lamivudina. No hay ensayos valorando la progresión clínica de la enfermedad, supervivencia e incidencia de infecciones oportunistas. Aunque faltan estudios comparativos con otros inhibidores, la eficacia clínica del *nelfinavir* parece similar a la de indinavir y mayor que saquinavir, siendo mejor tolerado que ritonavir.

Al metabolizarse por el citocromo P-450 interacciona con fármacos inductores de dicho sistema enzimático como fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, etc. Por la misma razón conviene evitar el tratamiento concomitante con rifampicina. Cuando se administra

con rifabutina es necesario ajustar la posología a la mitad de la dosis normal. No se han evidenciado interacciones con derivados nucleósidos. Están además contraindicadas las asociaciones con astemizol, terfenadina, amiodarona, quinidina, midazolam, triazolam, derivados ergóticos y cisaprida.

La mayoría de las reacciones adversas son de carácter leve y sólo en el 4 % de las veces obligan a suspender el tratamiento. La más frecuente es la diarrea moderada que suele remitir con inhibidores de la motilidad (loperamida). También puede dar lugar a aumentos en las transaminasas que a veces se asocia a hepatitis.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Nelfinavir	2.250	1.743
Saquinavir	2.250	1.594
Indinavir	2.400	1.546
Ritonavir	1.200	1.486

CONCLUSIONES

Nelfinavir es un nuevo inhibidor de la proteasa que aumenta el arsenal terapéutico en el tratamiento combinado del VIH. El perfil de interacciones y efectos adversos parece bastante favorable, siendo esta la principal ventaja frente al resto de los inhibidores de la proteasa que frecuentemente son mal tolerados. De todas formas la posición dentro de su grupo en cuanto a eficacia, toxicidad y resistencias deberá ser establecida en función de nuevos ensayos y experiencia clínica.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex^R Editorial Staff. *Drugdex^R Information System*. Micromedex Inc. Denver Colorado. (Vol. 96; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Nelfinavir».
- P&T Quik^R Editorial Staff. *P&T Quik^R Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. (Vol. 96; 1998). Report of «Nelfinavir».
- Anon. Nelfinavir mesylate, Viracept^(R) tablets and oral powder summary basis of approval equivalent. *FDA Summary Basis of Approval* 1997.
- Perry, CM, Benfield P. Nelfinavir. *Drugs* 1997; 54: 81-87.
- Anon. More new drugs for HIV and associated infections. *Med Lett Drug Ther* 1997; 39: 14-16.
- Ficha técnica de la especialidad VIRACEPT^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

ZOLMITRIPTAN

ZOMIG 2,5 mg 3 comp PVP: 3.647 Zeneca Farma, S.A.
6 comp PVP: 7.293

Con receta médica. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: NO2C.

Potencial terapéutico: C.

El *zolmitriptán* es un nuevo antimigrañoso, relacionado química y farmacológicamente con el sumatriptán.

Se encuentra indicado en el tratamiento agudo de la cefalea migrañosa con o sin aura. No está indicado en la profilaxis de la migraña.

Es un agonista selectivo de los receptores 5HT_{1D}, mediadores de la contracción vascular cerebral. No presenta afinidad significativa ni actividad farmacológica en otros subtipos de receptores 5HT, ni en los adrenérgicos, histamínicos, muscarínicos o dopaminérgicos; a diferencia del sumatriptan atraviesa la barrera hematoencefálica.

Se absorbe bien y rápidamente por vía oral. La biodisponibilidad media del compuesto original es aproximadamente del 40 %. Se metaboliza en hígado a N-desmetil, que es de 2 a 6 veces más potente que *zolmitriptán* en modelos animales. Las concentraciones plasmáticas de ambos se mantienen posteriormente durante 4 a 6 horas. Se elimina extensamente por biotransformación hepática, seguida de excreción urinaria de los metabolitos. La semivida de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

La dosis recomendada para tratar un ataque de migraña es de 2,5 a 5 mg en dosis única. A veces se requiere administrar una segunda dosis, pero no se deberá administrar dos horas antes de la dosis inicial. La dosis diaria total no deberá superar los 10 mg. En general no se necesita ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal ni hepática, sólo en caso de alteración hepática grave se debe limitar a una dosis máxima de 5 mg en un período de 24 horas.

En los ensayos clínicos frente a placebo se muestra eficaz en el tratamiento agudo de la migraña. En un ensayo multicéntrico con 999 pacientes con migraña de moderada a grave, las tasas de respuesta de cefalea (en términos de mejora de grave o moderada a leve o ausencia de cefalea) con 2,5 mg de *zolmitriptán* fueron 44% a la hora, 65% a las 2 horas y 75% a las 4 horas frente a una tasa de un 30% con placebo. Hasta el momento no hay estudios comparativos con los medicamentos del mismo grupo terapéutico.

Las reacciones adversas son habitualmente leves-moderadas, transitorias, no graves y se resuelven pronto; las más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$ de pacientes) han sido: parestesias, náuseas, sequedad de boca, astenia, pesadez en las extremidades, mareo, somnolencia y debilidad muscular.

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipertensión moderada o grave e hipertensión leve no controlada. No se ha ensayado en pacientes que hayan presentado infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, vasoespasmo coronario, enfermedad vascular periférica, ya que los agonistas del receptor 5HT_{1D} se han asociado con la producción de vasoespasmo coronario, por lo que por el momento no se debe administrar a estos pacientes.

No se debe administrar concomitantemente con ergotamina ya que puede haber problemas de interacción. También se han observado interacciones con moclobemida, anticonceptivos orales y cimetidina.

Puede retrasar la absorción de otros fármacos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Zolmitriptán	5	2.431
Sumatriptán	100	2.431

CONCLUSIONES

El *zolmitriptán* es un nuevo antimigrañoso con un buen perfil farmacocinético pero eficacia comparable a la del sumatriptán. Es preciso esperar a que existan estudios comparativos para establecer las posibles ventajas de uno sobre el otro.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex^R. Editorial Staff. *Drugdex^R Informatton System* Micromedex Inc. Denver, Colorado. (Vol. 95; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Zolmitriptán».
- Ficha técnica de la especialidad ZOMIG^R. Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).
- USP DI. Update. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Febrero 1998.