

Nuevos principios activos

EPLERENONA

ELECOR	25 mg	30 comp rec pel	PVP: 89,88 €	Omega Farmacéutica, S.A.
	50 mg	30 comp rec pel	PVP: 89,88 €	
INSPRA	25 mg	30 comp rec pel	PVP: 89,88 €	Pfizer, S.A.
	50 mg	30 comp rec pel	PVP: 89,88 €	

Con receta médica. Aportación reducida.
Código ATC: C03DA04.

Eplerenona es un nuevo antagonista selectivo de los receptores de la aldosterona que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento de Reconocimiento Mutuo, siendo Holanda el país de referencia. Es similar a la espironolactona.

Se encuentra indicada como coadyuvante a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda ($FEV I \leq 40\%$) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente.

Actúa como la espironolactona, como un diurético ahorrador de potasio bloqueando, de forma selectiva y competitiva, los receptores de la aldosterona (mineralocorticoide) y, a diferencia de la espironolactona, presenta baja afinidad por los receptores androgénicos y de progesterona (glucocorticoides). La aldosterona, hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), está involucrada en diversos mecanismos que favorecen el desarrollo y progresión de diversas patologías cardíacas, como la insuficiencia; por ello su bloqueo produce una reducción de la morbi-mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica ventricular izquierda.

La dosis debe ser individualizada, pero la que se recomienda inicialmente es una dosis de 25 mg/día e ir incrementándola durante 4 semanas, según los niveles de potasio sérico, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 50 mg/día en una sola toma. No se requiere ajuste de dosis en ancianos ni en insuficiencia renal leve o hepática leve-moderada.

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de la *eplerenona*. La $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza a las 2 horas de su administración, siendo proporcional a la dosis alcanzándose el estado estacionario a los dos días. Un 50% se une a las proteínas plasmáticas, metabolizándose vía citocromo P450 isoenzima CYP3A4, excretándose prin-

cipalmente en orina (67%) y algo en heces (32%); su semivida de eliminación es de 3-5 horas.

La eficacia clínica y la seguridad a largo plazo de la *eplerenona* ha sido estudiada en un estudio principal EPHESUS (multicéntrico, aleatorizado, dobleciego, controlado con placebo, con dos ramas de tratamiento y grupos paralelos). Fue realizado en 6.632 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) con insuficiencia cardiaca (IC) sintomática y disfunción ventricular izquierda ($FEV I \leq 40\%$) tratados durante 16 meses con *eplerenona*+terapia estándar vs. placebo+terapia estándar. Las principales variables de eficacia fueron: mortalidad por cualquier causa, mortalidad/hospitalización de causa cardiovascular (como variable coprimaria). Los resultados obtenidos mostraron una reducción del riesgo sustancial relativo del 15% para la mortalidad por cualquier causa y un 13% para la mortalidad/hospitalización de causa cardiovascular; la reducción del riesgo absoluto fue del 2,3% y 3,3 %, respectivamente. Los estudios comparativos con espironolactona son todavía preliminares y no hay a largo plazo, por lo que no se puede establecer una comparación directa de ambos fármacos.

En cuanto a la incidencia de efectos secundarios, en el estudio EPHESUS fue similar a placebo (*eplerenona* 78,9% vs. placebo 79,5%) citándose como más frecuentes: hiperpotasemia, mareos, hipotensión, diarrea y náuseas.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, insuficiencia moderada-grave, insuficiencia hepática grave, niveles de potasio sérico $> 5,0$ mmol/L al inicio del tratamiento y tratamiento concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio, suplementos potasio o inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina, etc.). En embarazo y lactancia no hay datos y se aconseja utilizarla con precaución.

Presenta numerosísimas interacciones. Se recomienda no administrar concomitantemente con litio, ciclosporina y tacrolimus, debiendo utilizarse con precaución en caso de administración conjunta con AINEs, trimetoprima, IECAs, ARA II, bloqueantes α_1 , antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina, baclofeno y glucocorticoides. También presenta interacciones con inhibidores/inductores del CYP3A4.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Eplerenona	50	3,00
Espironolactona*	25	0,08-0,12

(*) = No tiene autorizada la misma indicación que eplerenona¹, pero es el similar y cabeza de subgrupo terapéutico. La dosis se ha establecido como comparación general, lo cual no implica equivalencia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Elecor[®] e Insprá[®]. Ficha Técnica de la especialidad e informe de Evaluación. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines: Eplerenone (issue 04/14). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/Eplerenone%20NMP%201204.pdf>
- *Drugdex Drug Evaluations Monographs*: Eplerenone. Micromedex[®] Healthcare Series. 2005.
- Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. *Ann Pharmacotherapy* 2005; 39: 68-76.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
- Anon. Eplerenone. *Med Lett Drugs Ther* 2003; 45: 39-40.

MITOTANO

LYSODREN 500 mg 100 comp PVP: 672,22 € HRA Pharma

Con receta médica. Aportación reducida. Diagnóstico hospitalario. Código ATC: L01XX23.

Mitotano es un nuevo antineoplásico que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado. Es un isómero (isómero o.p') del conocido insecticida DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano) que, en investigaciones en animales, se vio que producía una acción supresora en la corteza adrenal en perros.

Se encuentra indicado en el tratamiento sintomático del carcinoma de la corteza suprarrenal avanzado (inex-

tirpable, metastático o de recaída). Es el primer fármaco antineoplásico con esta indicación autorizada.

Presenta actividad citotóxica sobre la corteza suprarrenal y, aunque su mecanismo bioquímico no se conoce bien, existen datos que sugieren una modificación del metabolismo periférico de los esteroides (reducción de los 17-hidroxi-corticosteroides) además de la supresión directa de la corteza suprarrenal.

Inicialmente debe ser manejado por personal especializado hasta que se alcance una dosificación estable. La dosis inicial es de 2-3g/día repartida en 2-3 tomas (mejor con las comidas) pudiendo reducirse a 1-2g/día a los dos meses de tratamiento o en caso de que aparezca toxicidad.

Se absorbe bien vía oral con una biodisponibilidad del 40%, alcanzando concentraciones estables a los 3-5 meses de tratamiento (dependientes de la dosis). Se distribuye ampliamente en tejido adiposo, presenta metabolismo hepático y se excreta algo vía renal (10%) y algo vía biliar (1-17%) en forma de metabolitos inactivos; su semivida de eliminación es lenta oscilando entre 18-159 días.

Su eficacia y seguridad clínica no ha podido ser estudiada en ningún programa terapéutico clínico y los datos proceden de la observación de la casuística clínica en pacientes con carcinoma suprarrenal inoperable o metastático cuyos datos han sido publicados; por ello se trata de estudios abiertos, no controlados y con diferencias metodológicas entre ellos. Los criterios de eficacia en muchos de estos estudios fueron el porcentaje y duración de la supervivencia, el tiempo de remisión tumoral así como la regresión del tumor (respuesta completa- reducción de mas del 50% o parcial- reducción significativa pero menor del 50%), aunque hay algunos en los que falta o no se indican éstos criterios objetivos de evaluación .

Dado la variabilidad de estos estudios los datos obtenidos en ellos varían de unos a otros ya que, mientras en 4 estudios los pacientes no mejoran la tasa de supervivencia en otros 5 dicha tasa aumenta ligeramente. En términos de regresión total o parcial del tumor y/o metástasis, 11 estudios han demostrado cierto grado de mejora, siendo en algunos casos remisiones duraderas.

Sólo hay un estudio multicéntrico italiano publicado en el que se analizó la eficacia de la asociación de *mitotano* a terapia convencional antineoplásica (ciclo de EDP = Etopósido, Doxorubicina y Cisplatino) en 28 pacientes con carcinoma adrenocortical avanzado; los resulta-

¹ El estudio RALES analiza la eficacia de la espironolactona en la misma indicación que la eplerenona, pero no son comparables debido a numerosas diferencias en los diseños de ambos estudios.

dos observados en términos de respuesta parcial-completa fueron del 53,7%, con estabilización de la enfermedad en el 28,57% y progresión en el 17,86%, con un tiempo de progresión de respuesta de 24,4 meses. No hay estudios comparativos con otros agentes antineoplásicos convencionales (p.e. cisplatino, doxorubicina, etopósido), aunque la observación indirecta parece orientarse hacia una eficacia similar, sin diferencias clínicamente significativas.

En niños, hay un estudio retrospectivo en el que se ha analizado el *mitotano* sólo o asociado a otros antineoplásicos, observándose hasta 7 meses libres de enfermedad, con tumores recurrentes en el 40% y con una tasa de supervivencia a los 5 años del 49%.

Como reacciones adversas frecuentes se citan los trastornos gastrointestinales (náuseas/vómitos, diarrea), alteraciones en el sistema nervioso (anorexia, astenia, vértigo, somnolencia, entre otros), trastornos metabólicos (aumento del colesterol o triglicéridos), erupciones cutáneas, ginecomastia, trastornos de la sangre (leucopenia y aumento del tiempo de hemorragia) y aumento de las enzimas hepáticas.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad y lactancia así como su uso simultáneo con espirolactona. Debe ser utilizado con precaución en insuficiencia hepática y renal y en embarazo sólo utilizar cuando el beneficio justifique el riesgo potencial, debiendo interrumpirse el tratamiento en caso de aparición de infección, shock o traumatismo grave. Se requiere monitorización de los niveles del fármaco en plasma, warfarina o anticoagulantes orales cumarínicos.

En cuanto a las interacciones, se ha visto que el mitotano tiene un efecto inductor sobre las enzimas del citocromo P450, por lo que puede interactuar con fármacos que presenten dicha vía metabólica (anticonvulsivantes, rifabutina, rifampicina, griseofulvina, entre otros).

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Mitotano*	1-2 g	13,44-26,89

(*)= No puede compararse económicamente con ninguno, ya que es el primero para esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Lysodren[®]. 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): Lysodren[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations* Monographs: Mitotane. Micromedex[®] Healthcare Series. 2005.
- Anon. Nuevos productos: Mitotano. *PAM* 2005; 29 (285): 652-656.
- Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A et al. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2194-2200.