

# Nuevos principios activos: Revisión 2001 (1ª parte)

Cuesta Terán MT \*  
Martínez de la Gandara M \*\*

## APOMORFINA

UPRIMA	2 mg 2 comp	PVP: 17,78 €	Abbott, S.A.
	4 comp	PVP: 35,56 €	
	3 mg 2 comp	PVP: 20,75 €	
	4 comp	PVP: 41,51 €	

Con receta médica. No financiado por el SNS.  
Grupo terapéutico: G04B.  
Potencial terapéutico: C.

La *apomorfina* es un agonista de la dopamina de acción central que primeramente fue desarrollado como emético y antiparkinsoniano por vía inyectable comercializado en otros países. Actualmente ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado, por vía oral para la disfunción eréctil. Es un derivado de la morfina con analogías estructurales a la dopamina.

Se encuentra indicada en el tratamiento de la disfunción eréctil (incapacidad para conseguir o mantener una erección suficiente para una relación sexual satisfactoria), siendo sólo eficaz en caso de estimulación sexual.

Es un agonista dopaminérgico de acción central que actúa de forma muy selectiva sobre los receptores D<sub>2</sub> de la dopamina y también sobre los D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>. La estimulación dopaminérgica da lugar a un incremento en la producción de óxido nítrico favoreciéndose la conversión de GTP en GMPc dando lugar a una relajación del músculo liso a nivel del cuerpo cavernoso del pene originándose una hiperemia corporal y erección.

Se absorbe rápidamente por vía sublingual alcanzando la C<sub>máx</sub> a los 20 minutos de su administración oral, con alta unión a proteínas plasmáticas (90%) y rápida distribución. Sufre un extenso efecto de primer paso siendo su metabolismo principalmente hepático con eliminación renal. Su semivida plasmática de eliminación es de aproximadamente una hora. El efecto se alcanza a los 20-30 minutos de su administración con una duración de 2-4 horas.

La dosificación inicial es de 2 mg aproximadamente unos 20 minutos antes de la actividad sexual,

pudiendo incrementarse (en intervalos no menores de 8 horas) a 3 mg.

La eficacia y seguridad de la *apomorfina* han sido evaluadas en varios ensayos clínicos; seis de ellos fueron fase III, multicéntricos, randomizados, dobleciego (excepto uno que fue abierto) y controlados con placebo con una duración de 4-8 semanas, en los que se incluyó un total de 3.013 pacientes con disfunción eréctil y edades comprendidas entre 18 y 75 años. Las dosificaciones fueron de 2, 4, 5 y 6 mg de *apomorfina*, siendo la principal variable de eficacia la evaluación del investigador clínico y la del paciente para alcanzar un grado de erección suficiente para mantener una relación sexual satisfactoria.

En todos estos estudios el porcentaje medio de respuesta fue superior en el grupo tratado con *apomorfina* (40-50% *apomorfina* vs 25-35% placebo), obteniéndose mejor respuesta en dosis superiores (2 mg  $\cong$  45%, 4 mg  $\cong$  50% y 6 mg  $\cong$  60%).

Por el momento no hay estudios comparativos directos con otros fármacos utilizados en la disfunción eréctil (p.e. sildenafilo y alprostadilo intracavernoso o intrauretral); por otro lado, tampoco hay mucha experiencia de uso en pacientes con patología concomitante como hipertensión, diabetes, etc, y los datos que hay hasta la fecha no son nada concluyentes.

En cuanto a las reacciones adversas fueron las más frecuentes: náuseas, mareos, sudoración, somnolencia, así como también se describen casos de hipotensión, visión borrosa, dolor de cabeza, y vómitos, por su mecanismo de acción. En general son leves, aunque también se encuentra descrito algún caso de síndrome transitorio vagal (0,6%).

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad y pacientes con alteraciones cardíacas como: infarto miocárdico reciente, angina inestable o insuficiencia cardíaca graves e hipotensión.

Debe utilizarse con precaución en caso de hipertensión no controlada, deformidad anatómica del pene, insuficiencia hepática o renal y en pacientes en tratamiento antihipertensivo o con nitratos.

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

(\*\*) Agencia Española del Medicamento.

Aunque por el momento no se han descrito interacciones clínicamente significativas, dado su mecanismo de acción, se recomienda no utilizar conjuntamente con antihipertensivos, otros agonistas/antagonistas centrales de la dopamina ni tampoco con otros fármacos utilizados en la misma patología.

COSTE TRATAMIENTO	Dosis (mg)	Euros
Apomorfina	2-3	8,89-10,38
Sildenafil	50	10,38

## CONCLUSIONES

La *apomorfina* es el segundo fármaco, después del sildenafil, por vía oral que se autoriza para el tratamiento de la disfunción eréctil que ha demostrado su eficacia en varios ensayos clínicos. Sin embargo su experiencia clínica es muy limitada ya que no existen estudios comparativos con otros fármacos utilizados en el tratamiento de esta patología, además los estudios realizados en pacientes con patologías concomitantes (hipertensión, diabetes) son escasos y nada concluyentes.

Por otro lado, aunque por el momento su perfil de tolerancia es bueno, habrá que dejar pasar un periodo prolongado de postcomercialización para determinar su seguridad debido a los antecedentes, sobre todo cardiovasculares, del otro fármaco oral (sildenafil) autorizado para el tratamiento de la disfunción eréctil.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Uprima®. 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): Uprima®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Feret B. Apomorphine: a sublingual dopamine agonist for the treatment of erectile dysfunction. *Formulary* 2000; 35: 573-579.
- Mulhall JP, Bukofzer S, Edmonds AL et al. An open-label, uncontrolled dose-optimization study of sublingual apomorphine in erectile dysfunction. *Clin Ther* 2001; 23: 1260-1271.

## DEFERIPRONA

**FERRIPROX** 500 mg 100 comp PVL: 170,45 € Chiesi España, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: V03B.  
Potencial terapéutico: **D**.

La *deferiprona* es el segundo quelante específico de hierro y el primero por vía oral, que ha sido autorizado a través de la EMA por procedimiento centralizado. Es un quelante bidentado, con estructura 3-hidroxi-1,2 dimetilpiridin-4-ona.

Se encuentra indicada en el tratamiento de sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia mayor en los que la desferoxamina se encuentra contraindicada o presentan una toxicidad a la misma.

Actúa quelando al hierro formando complejos solubles, en proporción 3:1, que promueven la excreción del hierro evitando que éste se acumule en pacientes con talasemia dependientes de transfusiones sanguíneas. Esta acción parece que no protege las lesiones orgánicas inducidas por hierro.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la  $C_{máx}$  a los 45-60 minutos de su administración. Se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico excretándose por orina; su semivida de eliminación es de 2-3 horas.

Se administra en dosis de 75 mg/kg/día repartida en tres tomas, hasta un máximo de 100 mg/kg/día.

La eficacia clínica de la *deferiprona* se basa en tres ensayos clínicos: dos no comparativos en fase III y uno comparativo con desferoxamina. La principal variable de eficacia fue los niveles séricos de ferritina, aunque también se observó la excreción de hierro y su concentración a nivel hepático.

En los dos estudios no comparativos que incluyeron un total de 212 pacientes tratados durante 1 y 3 años se vio una reducción de los niveles de ferritina y hierro hepático pero sin diferencias clínicamente significativas. En el estudio comparativo con desferoxamina, randomizado, multicéntrico, no ciego, de dos años de duración, en 71 pacientes, tampoco se vieron diferencias significativas en los niveles de ferritina, sin embargo en lo que se refiere a la concentración media de hierro hepático ésta aumentó más en los pacientes tratados con *deferiprona* en relación a la desferoxamina; este aumento en la concentración del hierro hepático puede llegar a producir fibrosis hepática.

En cuanto a las reacciones adversas más graves cabe destacar la agranulocitosis (1,2%) y neutropenia, siendo las más frecuentes: coloración de la orina, náuseas/vómitos, dolor abdominal, aumento del apetito y artralgias.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, embarazo, lactancia y antecedentes de neutropenia o agranulocitosis. Hay pocos datos de su uso en

menores de 16 años y ninguno en menores de 6 años, por lo que se recomienda su no utilización en estos grupos de edad.

Debido a sus reacciones adversas, se recomienda vigilar semanalmente el recuento de neutrófilos y mensualmente los niveles de ferritina.

Aunque por el momento no se han descrito interacciones clínicamente significativas, hay que tener en cuenta la posibilidad de que exista con fármacos que contienen cationes trivalentes (p.e. antiácidos con aluminio).

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg) *	Euros
Deferiprona	75	17,90
Desferoxamina**	20-40	12,04-24,08

(\*) = Peso medio de 70 kg

(\*\*) = PVP

## CONCLUSIONES

La *deferiprona* es el primer quelante de hierro por vía oral que se autoriza en el tratamiento de la talasemia. Los datos obtenidos de su escasa experiencia clínica son controvertidos y su seguridad no está del todo dilucidada por la aparición de importantes reacciones adversas. Ello le hace ser un fármaco de uso muy limitado con mucha menor experiencia que la desferoxamina, aunque siempre puede considerarse una alternativa a la misma en el tratamiento de una grave patología.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Ferriprox<sup>®</sup>. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations*: Deferiprone. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 111 (2002).
- Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 1-6.
- Barman Balfour JA, Foster RH. Deferiprone. A review of its clinical potential in iron overload in  $\beta$ -thalassaemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs* 1999; 58: 553-578.
- Anon. Défériprone. Une évaluation à revoir sérieusement. *Rev Prescrire* 2000; 20: 498-503.

## DEPREOTIDA

NEOSPECT 47 mcg 1 vial PVL: 533,90 € Nycomed Amersham, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: V04C.

Potencial terapéutico: D.

La *depreotida* es un nuevo radiofármaco de diagnóstico marcado con <sup>99m</sup>Tc que ha sido autorizado a través de la EMEA por procedimiento centralizado. Es un péptido sintético que presenta cierta similitud estructural con la somatostatina y sus análogos sintéticos (octreotida y lanreotida).

Se utiliza para obtener imágenes gammagráficas cuando existe sospecha de tumores malignos de pulmón después de una detección inicial, en combinación con escáner de tomografía computarizada o rayos X de tórax, en pacientes con nódulos pulmonares solitarios.

Se une con alta afinidad a los receptores de la somatostatina subtipos 2, 3 y 5 (que se encuentran sobreexpresados en tumores malignos) que, al estar marcado con <sup>99m</sup>Tc se puede localizar o confirmar la existencia de nódulos neoplásicos.

No se conoce bien su farmacocinética, aunque en los estudios en voluntarios sanos se vio que era tri-compartmental con una semivida de distribución menor de 5 minutos y terminal de aproximadamente 20 horas. A las 4 horas de su administración aparece un 12-18% excretada por orina.

Se administra en dosis única vía intravenosa, siendo manejada exclusivamente en hospitales por personal sanitario cualificado o en servicios de medicina nuclear debidamente autorizados.

La eficacia y seguridad de la *depreotida* han sido evaluadas ampliamente en numerosos ensayos clínicos, la mayor parte multicéntricos, en fase III y no controlados, en los que se determinó tanto su valor predictivo positivo como el negativo asociado a tomografía o rayos X de tórax en casi 800 pacientes con nódulos pulmonares solitarios. Los valores predictivos obtenidos en una prevalencia de enfermedad, fueron:

- en tomografía:
  - valor negativo: 90-96%
  - valor positivo: 52-72%
- en rayos X:
  - valor negativo: 96-98%
  - valor positivo: 61-78%

Con estos resultados vemos que con el uso de esta técnica se reducen considerablemente el número de casos falsos positivos favoreciéndose el diagnóstico.

Por otro lado cabe señalar que se encuentra en estudio su utilización en el diagnóstico de otro tipo de tumores: mama, adrenales y melanoma.

Sus reacciones adversas son leves y transitorias, siendo las más frecuentes (incidencia < 2%): cefalea, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, embarazo y lactancia, no debiendo utilizarse en menores de 18 años por falta de datos en este grupo de edad.

Debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática. No hay datos sobre posibles interacciones.

COSTE TRATAMIENTO	Dosis	Euros
Depreotida	47 mcg	553,90

## CONCLUSIONES

La *depreotida* es un nuevo fármaco con eficacia y seguridad ampliamente demostrada en la detección de tumores malignos de pulmón con una alta especificidad y sensibilidad, favoreciendo el diagnóstico de los mismos, con lo que se evita en muchos casos actuaciones innecesarias.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Neospect®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Neospect®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations*: Technetium <sup>99m</sup>Tc Depreotide. Micromedex® Healthcare series. Vol. 111 (2002).
- Blum J, Handmaker H, Lister-Jame J et al. A multicenter trial with a somatostatin analog <sup>99m</sup>Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000; 5: 1232-1238.

## DEXIBUPROFENO

ATRISCAL	300 mg 30 comp	PVP: 7,52 €	Lacer, S.A.
	400 mg 30 comp	PVP: 9,48 €	
SERACTIL	300 mg 30 comp	PVP: 7,52 €	Madaus, S.A.
	400 mg 30 comp	PVP: 9,48 €	

Con receta médica. Aportación 40%.  
Grupo terapéutico: M01A1.  
Potencial terapéutico: C.

El *dexibuprofeno* es un nuevo AINE que es el enantiómero dextrógiro (S+) farmacológicamente activo del ibuprofeno racémico (RS ibuprofeno).

Se encuentra indicado en el tratamiento sintomático de diferentes tipos de dolor:

- Osteoartritis, que también cursa con inflamación.
- Dismenorrea primaria (dolor agudo en la menstruación)
- Dolor leve-moderado, p.e. musculoesquelético.

Actúa, como el resto de AINEs, bloqueando las enzimas ciclooxigenasa (COX<sub>1</sub> > COX<sub>2</sub>) inhibiéndose la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

Se absorbe principalmente en intestino delgado, alcanzando la C<sub>máx</sub> a las 2 horas de su administración oral. Presenta alta biodisponibilidad oral, que puede modificarse con los alimentos, y alta unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado, excretándose principalmente en orina. Su semivida de eliminación es de 1,5-2 horas.

La dosis debe ajustarse de forma individual según en función de la gravedad del proceso y molestias del paciente. Dado que la característica principal del *dexibuprofeno* es presentar una eficacia equivalente al ibuprofeno pero con la mitad de dosis, se recomienda esta dosis como inicial. La dosis de mantenimiento, oscila entre 600-900 mg/día repartidos en tres tomas hasta un máximo de 1200 mg. Estas dosificaciones deberán reducirse en caso de ancianos, insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

Aunque la eficacia y seguridad del *dexibuprofeno* puede extrapolarse a través de la amplia experiencia clínica del ibuprofeno, el objetivo principal de los ensayos clínicos realizados se orientaron a demostrar la eficacia equivalente de ambos principios activos.

En este sentido, un ensayo clínico randomizado, doble-ciego y multicéntrico realizado en 178 pacientes con osteoartritis de cadera que fueron tratados con *dexibuprofeno* (200-400 mg/8 h) o ibuprofeno (800 mg/8h) durante 15 días. La eficacia e incidencia de reacciones adversas fue similar en ambos grupos aunque con la mitad de dosis del *dexibuprofeno* vs ibuprofeno.

También se señala otro estudio comparativo, randomizado y doble-ciego en 110 pacientes con osteoartritis de rodilla tratados con *dexibuprofeno* (300 mg/8 h) o diclofenaco (50 mg/8h) durante 15 días. En los resultados se observó una eficacia equivalente en ambos grupos, aunque la tasa de abandonos por efectos secundarios fue superior en el grupo tratado con diclofenaco (14,5%) vs *dexibuprofeno* 7,3 %.

El perfil de tolerancia en ambos estudios fue similar, presentando reacciones adversas similares al ibuprofeno,

siendo las mas frecuentes las producidas a nivel gastrointestinal.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad así como en algunas alteraciones digestivas o respiratorias y en caso de insuficiencia cardiaca, hepática o renal graves, en trastornos de la coagulación y embarazo. Debido a la ausencia de experiencia en niños, se aconseja no utilizarlo en este grupo de edad.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alteraciones gastrointestinales, respiratorias o de la coagulación, así como ancianos y lupus eritematoso sistémico.

Aunque no hay estudios de interacciones directos, de forma indirecta se puede establecer que comparte las del ibuprofeno.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Dexibuprofeno	600-900	0,50-0,75
Ibuprofeno	1800-2400	0,42-0,56
Diclofenaco	100-150	0,17-0,25

**CONCLUSIONES**

La potencial ventaja del *dexibuprofeno* frente al *ibuprofeno* radica exclusivamente en una menor dosificación, lo que no se ha traducido en mejor tolerancia. Ello unido a la escasez de estudios comparativos con otros AINEs así como su desconocimiento en tratamientos prolongados, sólo se puede decir de él que es un antiinflamatorio/analgésico mas dentro del ya amplio arsenal terapéutico existente.

**BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA**

- Atriscal®, Seractil®. Ficha Técnica e Informe de Evaluación de las especialidades. Agencia Española del Medicamento (AGEMED). Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Dexibuprofen. Micromedex® Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- Mayer JM, Testa B. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and toxicity of ibuprofen enantiomers. *Drugs Fut* 1997; 22: 1347-1366.
- Singer F, Mayrhofer F, Klein G et al. Evaluation of the efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen (S(+)) ibuprofen in patients with osteoarthritis of the hip and comparison with racemic ibuprofen using the Womac osteoarthritis Index. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 15-24.

**GALANTAMINA**

REMINYL 4 mg 14 comp	PVP: 18,99 €	Janssen-Cilag, S.A.
56 comp	PVP: 74,44 €	
4mg/ml 100 ml sol. oral	PVP: 75,54 €	
8 mg 56 comp	PVP: 112,28 €	
12 mg 56 comp	PVP: 126,25 €	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación 40%  
 Grupo terapéutico: N07A.  
 Potencial terapéutico: C.

La *galantamina* es un nuevo inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa de larga duración. Es un alcaloide terciario con estructura derivada del fenantreno.

Se encuentra indicado en el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

Actúa a nivel cerebral aumentando los niveles de acetilcolina a través de un doble mecanismo de acción: inhibiendo de forma competitiva y reversible la acetilcolinesterasa y estimulando la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos. Todo ello conlleva un aumento de los niveles de acetilcolina cerebrales que en la enfermedad de Alzheimer están muy disminuidos, por lo que se mejora la función cognitiva en los pacientes.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C<sub>máx</sub> a la hora de su administración, con una biodisponibilidad alta (85-90%) que puede modificarse con los alimentos, siendo mas alta en pacientes con Alzheimer que en sujetos sanos. Su unión a proteínas plasmáticas es baja, atraviesa la barrera hematoencefálica y se metaboliza a nivel hepático a través del citocromo P-450 (isoenzimas CYP-2D6 y CYP-3A4). Se excreta vía renal con una semivida de unas 7-8 horas.

Se recomienda una dosis inicial de 8 mg/día repartida en 2 tomas durante 4 semanas, con una dosis de mantenimiento de 16 mg/día, pudiendo aumentar según respuesta cada 4 semanas hasta un máximo de 24 mg/día.

La eficacia de la *galantamina* ha sido evaluada principalmente en 5 ensayos clínicos (multicéntricos, doble-ciego, controlados con placebo en fase II/III) que incluyeron un total aproximado de 3.208 pacientes con Alzheimer leve-moderado tratados durante 3-6 meses con dosis de 8, 16, 24 y 32 mg/día. Las variables de eficacia se orientaron hacia la medida de los tres principales síntomas de la enfermedad (cognitivos, funcionales y conductales) utilizando escalas globales de las que se destacan principalmente dos: ADAS-Cog (rendimiento basado en la medida de la capacidad cognitiva) y CIBIC-plus (valoración global

de un médico independiente a través de entrevista clínica con el paciente y su cuidador).

En todos los estudios la *galantamina* fue significativamente superior a placebo en cuanto a mejora de la sintomatología pero, como con los otros fármacos anticolinesterasa no hubo ninguna evidencia clínica de mejora en cuanto a la evolución de la enfermedad.

Por el momento no se dispone de estudios comparativos directos con los otros fármacos de su grupo (donepezilo, rivastigmina y tacrina), aunque en la actualidad se están llevando a cabo 3 ensayos clínicos (Canadá –Países Nórdicos y Gran Bretaña) que están evaluado la eficacia y seguridad de la *galantamina* en pacientes previamente tratados con donepezilo, que todavía no han finalizado.

En la mayoría de los ensayos clínicos realizados, la *galantamina* ha mostrado una mayor incidencia de reacciones adversas en relación al grupo placebo, entre ellas se citan como más frecuentes las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea) así como anorexia, pérdida de peso, mareos, vértigo, cefaleas, habiéndose descrito algún caso de bloqueo aurículo-ventricular. No parece presentar la toxicidad hepática de la tacrina.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad e insuficiencia hepática o renal graves; se recomienda no utilizar en embarazo y lactancia por falta de experiencia clínica, así como tampoco en pacientes con obstrucción intestinal o cirugía gastrointestinal. Por sus efectos colinomiméticos, se debe tener precaución en muchas situaciones clínicas como enfermedades: cardiovasculares (p.e. bradicardia), gastrointestinales (p.e. úlcera péptica), neurológicas (p.e. epilepsia, parkinson), pulmonares (p.e. asma o enfermedad obstructiva) y genitourinarias (p.e. retención urinaria o cirugía).

Presenta interacciones farmacodinámicas con otros fármacos colinomiméticos (sobre todo aquellos que reducen considerablemente la frecuencia cardíaca-digoxina y  $\beta$ -bloqueantes) y farmacocinéticas con fármacos inhibidores de los isoenzimas CYP (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, quinidina, ketoconazol, eritromicina y ritonavir).

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Galantamina	16-24	4,01-4,51
Donepezilo	5-10	2,70-3,41
Rivastigmina	6-12	3,17-3,39
Tacrina	120-160	3,91-4,15

## CONCLUSIONES

La *galantamina* es el cuarto inhibidor de la acetilcolinesterasa que se autoriza en nuestro país para la enfermedad de Alzheimer leve-moderada. Su potencial ventaja es su doble mecanismo de acción que, por el momento al carecer de estudios comparativos directos con los fármacos de su grupo, no ha mostrado ninguna significación clínica. Al igual que los otros anticolinesterásicos, solo afecta a la sintomatología de la enfermedad y no a su evolución siendo su experiencia clínica limitada a tratamientos cortos (6 meses), siendo una alternativa más en el Alzheimer.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Reminyl<sup>®</sup>. Ficha Técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento (AGEMED). Ministerio de Sanidad y Consumo 2001.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Galantamine. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- *P&T Quik<sup>®</sup> Reports*: Galantamine. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000; 60: 1095-1122.
- Anon. Galantamine: quatrième anticholinestérasique dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Prescri* 2001; 21: 574-576.
- Anon. Galantamine for Alzheimer's disease. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 53-54.
- Rasmusen L, Yan B, Robillard A, Dunbar F. Effects of washout and dose-escalation periods on the efficacy, safety and tolerability of galantamine in patients previously treated with donepezil: ongoing clinical trials. *Clin Ther* 2001; 23: A25-A30.

## LEVETIRACETAM

**KEPPRA** 500 mg 60 comp PVP: 107,13 € UCB Pharma, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida  
Grupo terapéutico: N03A.  
Potencial terapéutico: C.

El *levetiracetam* es un nuevo antiepiléptico de amplio espectro autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado. No está relacionado químicamente con ningún otro antiepiléptico, ya que su estructura deriva de la pirrolidona siendo análogo al piracetam.

Se encuentra indicada como tratamiento coadyuvante en pacientes adultos epilépticos con crisis parciales con o sin generalización secundaria.

El *levetiracetam* presenta propiedades antiepilépticas, ansiolíticas y cognitivas, siendo ésta última la respon-

sable de que su desarrollo fuera primeramente para la enfermedad de Alzheimer, aunque después la experiencia clínica ha demostrado su eficacia como antiepiléptico. Sin embargo, su mecanismo de acción se desconoce aunque parece no estar relacionado con el mecanismo de los antiepilépticos.

Se absorbe rápidamente por vía oral, con una biodisponibilidad del 100% la cual no se afecta por el alimento, alcanzando la  $C_{máx}$  a las 1,3 horas de su administración. Prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y su metabolismo es escaso (sólo el 25 % sufre hidrólisis enzimática), excretándose más del 65% inalterada por orina, con una semivida de eliminación de 6-8 horas.

La dosis inicial es de 500 mg 2 veces al día durante 2-4 semanas, tras la cual si no se ha obtenido respuesta puede incrementarse 1000 mg/día en intervalos de 2-4 semanas hasta un máximo de 3000 mg/día, repartidos en 2 tomas. En caso de insuficiencia renal o en ancianos con función renal comprometida se deberá ajustar la dosis.

La eficacia del *levetiracetam* ha sido demostrada en tres ensayos clínicos, multicéntricos, doble-ciego y controlados con placebo, que incluyeron un total de 904 pacientes con crisis parciales con o sin generalización de 1-2 años de duración no controlados, por lo menos, con dos antiepilépticos convencionales. Se administraron dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/día durante 16-18 semanas, siendo la variable principal de eficacia la frecuencia de crisis por semana. En estos estudios la eficacia del *levetiracetam* fue superior a placebo, tanto en la reducción en la frecuencia de las crisis (17-40% *levetiracetam* vs 6-7% placebo) como en el porcentaje de pacientes en los que se redujeron las crisis (22-42% *levetiracetam* vs 10-16% placebo). La amplia diferencia del *levetiracetam* se debe a la variabilidad de dosis.

Por otro lado su experiencia es limitada ya que no hay estudios comparativos con otros antiepilépticos así como tampoco en monoterapia ni en niños menores de 16 años.

Entre sus reacciones adversas se citan: somnolencia, astenia, infecciones y mareos así como trastornos psíquicos (astenia, ansiedad, depresión y psicosis); sin embargo por el momento no se ha descrito sintomatología cognitiva (dificultad en el habla o en la concentración) que aparece con otros antiepilépticos.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, así como se desaconseja su utilización en embarazo y lactancia debido a la ausencia de datos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal

y en caso de interrupción del tratamiento, éste debe ser gradual.

Debido a que no presenta metabolismo por citocromo P-450, el *levetiracetam* no produce interacciones farmacocinéticas; al igual que la gabapentina, no hay descritas interacciones con otros antiepilépticos, ni con warfarina, digoxina, y anticonceptivos orales.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Levetiracetam	1000-3000	3,57-10,71
Oxcarbazepina	600-2400	0,96-3,84
Carbamazepina	800-1200	0,27-0,40
Valproato sódico	1400-2100	0,43-0,64

## CONCLUSIONES

El *levetiracetam* es un nuevo antiepiléptico eficaz como coadyuvante de las crisis parciales no controladas con otros tratamientos. Sin embargo carece de estudios comparativos con otros antiepilépticos y la experiencia clínica es limitada como para establecer su lugar real en esta patología, por lo que por el momento es un fármaco más en el tratamiento de la epilepsia.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Keppra®. 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): Keppra®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations: Levetiracetam*. Micromedex® Healthcare series. Vol. 111 (2002).
- Anon. Two new drugs for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 33-35.
- Nash EM, Sangha KS. Formulary reviews: Levetiracetam. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 1195-1199.
- French J. Use of levetiracetam in special populations. *Epilepsia* 2001; 42: 40-43.

## LINEZOLID

ZYVOXID 20 mg/ml 150 ml susp. oral	PVL: 317,5 €	Pharmacia
2 mg/ml 10 bol. 300 ml sol. perf.	PVL: 635,01 €	Upjohn, S.A.
600 mg 10 comp.	PVL: 635,01 €	

Con receta médica. Uso Hospitalario.  
Grupo terapéutico: J01A.  
Potencial terapéutico: C.

El *linezolid* es el primer representante de un nuevo grupo de antibacterianos denominado "oxazolidinonas". De origen sintético, presenta un amplio espectro

frente a aerobios gram(+) así como algunos gram(-) y anaerobios; in vitro cabe destacar su actividad sobre cepas resistentes a otros antibióticos como las estafilococo meticilin-resistente, neumococo penicilin-resistente y *Enterococcus faecalis* y *faecium* vancomycin-resistente.

Se encuentra indicado en el tratamiento de infecciones por gram(+) sensibles al *linezolid*, tales como: neumonía nosocomial o adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. Todavía en Europa no está indicado para el tratamiento de los enterococos vancomycin-resistentes ni en infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, que si presenta en Estados Unidos.

Su acción es bacteriostática frente a estafilococos y enterococos y bactericida frente a estreptococos. Su mecanismo de acción es muy novedoso ya que, aunque también inhibe la síntesis proteica de las bacterias como muchos antibióticos, lo hace de forma diferente uniéndose específicamente al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S, que es un componente esencial del proceso de traslocación.

Se absorbe rápida y completamente por vía oral alcanzando la  $C_{máx}$  a la 1-2 horas de su administración, con una biodisponibilidad absoluta (100%). Su unión a proteínas plasmáticas es baja (30%), presentando metabolismo hepático por oxidación (no vía citocromo) excretándose en orina, con una semivida de eliminación de 5-7 horas.

La dosis es de 600 mg/2 veces/día durante 10-14 días dependiendo de la infección y de la respuesta clínica del paciente.

El desarrollo clínico del *linezolid* en las indicaciones autorizadas incluye cinco ensayos clínicos, todos ellos en fase III, randomizados y multicéntricos:

- tres de ellos en un total de 1683 pacientes con neumonía, en los que se comparó *linezolid* con otras cefalosporinas (en neumonía adquirida) o con vancomicina asociados ambos con aztreonam (en neumonía nosocomial), durante 7-21 días.
- los otros dos estudios incluyeron un total de 1012 pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, en los que se comparó *linezolid* vs a otros antibióticos (flucloxacilina u oxacilina+dicloxacilina) durante 10-21 días.

Las variables principales de eficacia fueron el resultado clínico (% de curaciones) y el microbiológico (% de erradicación del germen).

En todos los ensayos la eficacia del *linezolid* fue similar a los fármacos comparados tanto desde el punto de vista clínico como microbiológico, sin diferencias estadísticamente significativas.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: diarrea, dolor de cabeza, náuseas/vómitos, así como candidiasis (oral y vaginal), sabor metálico y alteraciones en pruebas hepáticas. Se ha descrito algún caso de mielosupresión (anemia y trombocitopenia) que se ha relacionado con la duración del tratamiento, presentando mayor riesgo las personas con insuficiencia renal grave.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, embarazo y lactancia así como su uso simultáneo con IMAOs. Debido a que es un IMAO reversible no debe administrarse con alimentos ricos en tiramina, por su conocida interacción con estos fármacos.

Se recomienda mucho control, sobre todo de la HTA, en caso de pacientes con otras patologías concomitantes como: HTA no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis y alteraciones psíquicas. Tampoco debe asociarse a inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, triptanes, simpaticomiméticos de acción directa y vasopresores, ni otros fármacos que puedan producir alteraciones en los parámetros hemáticos. También interacciona con pseudoefedrina, hidrocloreuro de fenilpropanolamina y otros IMAO.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Linezolid	1.200	317,51
Quinupristina/Dalfopristina	7,5mg/kg/día (1.575)	227,05
Cefpodoxima	400	4,17

## CONCLUSIONES

El *linezolid* es el primer representante de una nueva clase de antibióticos con mecanismo de acción novedoso que le hace no presentar resistencia cruzada con otros fármacos. Todavía presenta escasa experiencia clínica y los estudios realizados hasta el momento no han mostrado diferencias significativas respecto a otros antibacterianos.

La ventaja potencial es su susceptibilidad frente el *Enterococcus faecalis* vancomycin-resistente, pero esta indicación por el momento no se encuentra autorizada en Europa, por su larga duración de tratamiento (28 días) que aumenta grandemente su mielotoxicidad.



Además es un fármaco con numerosas interacciones y controles especiales de utilización que le hace ser utilizado exclusivamente en hospitales.

Por el momento sólo es una alternativa mas en el campo terapéutico antibacteriano, además de ser mucho más caro.

### BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Zivoxid®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo (2001).
- Anon. Linezolid for gram-positive infections. *Drug Ther Bull* 2001; 39: 54-56.
- Perry CM, Jarvis B. Linezolid. A review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001; 61: 525-551.
- *Drugdex Drug Evaluations: Linezolid*. Micromedex® Healthcare series. Vol. 111 (2002).
- *P&T Quik*. Report of Linezolid. Micromedex® Healthcare series. Vol. 111 (2002).

**LOPINAVIR  
(+Ritonavir)**

<b>KALETRA</b>	2 frascos 90 caps.	PVL: 387,34 €	Abbott, S.A.
	30 blister 6 cáps	PVL: 387,34 €	
	5 frascos 60 ml sol. oral	PVL: 387,34 €	

Con receta médica. Uso Hospitalario.  
Grupo terapéutico: J05A.  
Potencial terapéutico: **B**.

*Lopinavir* es un nuevo inhibidor de la proteasa del virus VIH-1, estructuralmente relacionado con el ritonavir, pero mas potente, que ha sido autorizado por la Agencia Europea (EMEA) a través de procedimiento centralizado.

Debido a su rápido metabolismo, en la especialidad se encuentra formulado junto a ritonavir (en dosis subterapéuticas, sin efecto antiviral) como inhibidor del citocromo P450 isoenzima CYP3A4 con lo que se inhibe el metabolismo del *lopinavir* y como consecuencia se aumentan sus niveles plasmáticos.

Se encuentra indicada en el tratamiento de adultos y niños mayores de 2 años infectados por el VIH-1, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Actúa uniéndose selectivamente al enzima proteasa del VIH-1 bloqueándolo, con lo que se impide la división de las proteínas dando lugar a partículas virales inmaduras carentes de actividad.

Presenta una baja biodisponibilidad oral debido a su rápido y extenso metabolismo hepático a través del citocromo P-450 isoenzima CYP3A4, por lo que para aumentar sus niveles plasmáticos se le ha formulado con ritonavir. Se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (98-99%) excretándose principalmente en heces, con una semivida de eliminación de 5-6 horas.

La dosis, en adultos y niños con superficie corporal >1,3 m<sup>2</sup>, es de 3 cápsulas (400/100 mg) 2 veces al día en las comidas y en niños con superficie corporal < 1,3 m<sup>2</sup> se aconseja utilizar la presentación en solución oral. En caso de administración conjunta con otro ITIN<sup>1</sup> (nevirapina, efavirenz) puede ser necesario un incremento de dosis por el carácter inductor del CYP3A4 de estos fármacos.

Con *lopinavir* se han realizado varios estudios clínicos tanto en pacientes previamente tratados con antirretrovirales (otros inhibidores de proteasa) como en no tratados, con una duración de 24, 48, 72 y hasta 96 semanas. Las principales variables de eficacia fueron la reducción de la carga viral y el recuento de CD4, medidas a las 24 semanas de tratamiento. De todos los ensayos clínicos, caben destacar los siguientes:

- El primero fue en 653 pacientes no tratados previamente con ningún antirretroviral, doble-ciego, multicéntrico, en fase III, durante 48 semanas. En él se comparó el lopinavir/ritonavir (400/100 mg bid) vs nelfinavir (750 mg tid), ambos en combinación con 2 ITIN<sup>2</sup> (estavudina y lamivudina). La eficacia en reducción de la carga viral fue similar (65% L/R vs 60% N) aunque el recuento de CD4 < 400 cels/mm<sup>3</sup> fue ligeramente superior en el grupo tratado con L/R (79% L/R vs 71% N). Por otro lado no se vio resistencia en el grupo tratado con *lopinavir/ritonavir* vs a la aparición de la misma en el grupo tratado con nelfinavir.
- Otro estudio, randomizado, doble-ciego y multicéntrico se realizó en 70 pacientes previamente tratados con otro inhibidor de proteasa (indinavir o nelfinavir) pero con ITIN y una duración de hasta 96 semanas. En él se estudiaron 2 dosificaciones de *lopinavir/ritonavir* (400/100 y 400/200 mg bid) asociado a nevirapina (200 mg bid) y 2 ITIN, obteniéndose a las 24 semanas de tratamiento una carga viral < 400 copias/ml en un 75 % de los pacientes.
- También se evaluó en un ensayo abierto, multicéntrico en fase II en 100 niños (edad media 5 años)

<sup>1</sup> Inhibidor de Transcriptasa Inversa No Nucleosídico.  
<sup>2</sup> Inhibidor de Transcriptasa Inversa Nucleosídico.

tanto previamente tratados con otros inhibidores de proteasa (56%) como no tratados (44%). A todos se les trató con *lopinavir*/ritonavir y a los no previamente tratados también se les administró un ITIN y a los ya tratados se les administró nevirapina y 2 ITIN. A las 24 semanas el porcentaje de pacientes con carga viral < 400 copias/ml fue del 82% de los no tratados y del 66% en los tratados.

La reacción adversa más frecuente fue la diarrea así como, astenia, dolor de cabeza y abdominal, náuseas y vómitos. También se han descrito casos de aumento del colesterol y triglicéridos, pancreatitis (alguna con desenlace fatal) así como diabetes mellitus e hiperglucemia.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave y administración conjunta con numerosos fármacos, embarazo y lactancia. Por sus efectos, se recomienda controlar la lipemia, glucemia y utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Aunque los datos referentes a la resistencia cruzada con otros inhibidores de proteasa son muy limitados, parece que puede haberla entre *lopinavir*, *indinavir* y *nelfinavir*, no detectándose con *amprenavir* y *saquinavir*.

En cuanto a interacciones, al ser inhibidor del isoenzima CYP3A4 y CYP2D6 del citocromo P-450, está contraindicada su administración con fármacos que se metabolizan por esta vía, tales como: astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida, pimozida, amiodarona, derivados ergotamínicos, flecainida, propafenona, rifampicina y ácido hipérico.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Lopinavir/Ritonavir	800 / 200	25,82
Indinavir	2.400	9,29
Nelfinavir	2.250	10,48
Saquinavir	3.600	7,39
Amprenavir	2.400	16

## CONCLUSIONES

*Lopinavir* es un nuevo inhibidor de proteasa (IP) eficaz en el tratamiento del SIDA. En los estudios realizados se ha obtenido una buena respuesta en pacientes en los que ha habido fracaso terapéutico con otros IP, por lo que constituye una buena alternativa en estos pacientes. Pero dado que todavía su experiencia clínica es muy limitada, se le considera una alternativa más en el tratamiento de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Kaletra<sup>®</sup>. 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): Kaletra<sup>®</sup>. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Hurst M, Faulds D. Lopinavir. *Drugs* 2000; 60: 1371-1379.
- Anon. Lopinavir/Ritonavir: a protease-inhibitor combination. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 1-2.
- Cada DJ, Levien T, Baker DE. Lopinavir/Ritonavir: drug review. *Hosp Pharm* 2001; 36: 83-90.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Lopinavir/Ritonavir. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- *P&T Quik<sup>®</sup> Reports*. Lopinavir/Ritonavir. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 110 (2001).

## OXCARBAZEPINA

**TRILEPTAL** 300 mg 100 comp PVP: 49,11 € Novartis Farmacéutica, S.A.  
600 mg 100 comp PVP: 96,07 €

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N03A.

Potencial terapéutico: **B**.

La *oxcarbazepina* es un nuevo antiepiléptico por vía oral eficaz en las crisis parciales, autorizado en otros países desde hace algún tiempo. Es un cetoderivado de la carbamazepina (10,11-dihidro-10-oxo-carbamazepina), con mecanismo de acción similar y diferencias farmacocinéticas.

Se encuentra indicada en el tratamiento, en monoterapia o asociada a otros antiepilépticos, de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas, en adultos y niños mayores de 6 años.

Actúa a través de su metabolito activo MHD (10 monohidroxiderivado) que, al igual que la carbamazepina, bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes, dando lugar a una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y disminución de la propagación de impulsos sinápticos. También parece actuar sobre los canales de potasio y de calcio presentando un cierto efecto anticonvulsivo, que por el momento solo se ha visto en animales de experimentación.

Se absorbe rápidamente por vía oral siendo extensamente metabolizado en hígado por enzimas tipo reductasa transformándose en su metabolito activo MHD, alcanzando la C<sub>máx</sub> a las 4,5 horas. El MHD se metaboliza por conjugación con ácido glucurónico eliminándose principalmente por orina, con una semivida de eliminación de 8-11 horas.

Tanto en monoterapia como en terapias combinadas, la dosis inicial es de 600 mg/día repartida en dos tomas, pudiendo aumentarse a razón de 600 mg/día en intervalos semanales hasta un máximo de 2400 mg. En las terapias combinadas las dosis de los otros fármacos deben reducirse y, en caso de aumentar la dosis de *oxcarbazepina* se hará de forma lenta.

La eficacia y seguridad de la *oxcarbazepina* han sido evaluadas en varios ensayos clínicos, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Estos ensayos incluyeron en total más de 2000 pacientes entre adultos y niños, principalmente con crisis parciales con o sin generalización, así como algunos refractarios a otros tratamientos, siendo la variable principal de eficacia la ausencia de crisis durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, la *oxcarbazepina* fue más eficaz en el control de la crisis, y se obtuvo respuesta en pacientes refractarios a otros tratamientos.

En cuanto a los estudios comparativos con otros antiepilépticos, cabe destacar cuatro de ellos: uno con carbamazepina, dos con fenitoina (uno en adultos y otro en niños) y uno con valproato sódico, todos ellos randomizados, doble-ciego y con una duración de 56 semanas (8 de adaptación posológica y 48 de tratamiento), incluyendo un total de 964 pacientes con crisis parciales. La eficacia de la *oxcarbazepina* frente a los otros fármacos fue similar, sin embargo, el porcentaje de pacientes que se retiraron del tratamiento por reacciones adversas fue superior en los grupos tratados con los otros fármacos, sin haber una diferencia estadísticamente significativa en el caso del valproato.

En todos los ensayos, el perfil de tolerancia fue bueno aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo; entre sus reacciones adversas se citan: cefalea, vértigo, somnolencia, fatiga, náuseas/vómitos y diplopía, entre otros. Comparada con la carbamazepina, la *oxcarbazepina* presentó un mayor riesgo de hiponatremia, mejor tolerancia cutánea y, por el momento, no ha aparecido ningún caso de síndrome de Stevens-Johnson.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad, lactancia y en caso de embarazo sólo debe utilizarse cuando el beneficio claramente supere los posibles riesgos.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina, aquellos con patologías que cursen con niveles bajos de sodio y los tratados con fármacos hiponatremicos y en insuficiencia cardíaca.

Aunque no presenta metabolismo por citocromo P-450, la *oxcarbazepina* es un inhibidor del isoenzima CYP2C19 e inductor del CYP3A4/5, por lo que puede interactuar con fármacos como: fenobarbital, fenitoina, antagonistas del calcio tipo dihidropiridinas, anticonceptivos orales y otros antiepilépticos.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Oxcarbazepina	600-2400	0,96-3,84
Carbamazepina	800-1200	0,27-0,40
Valproato sódico	1400-2100	0,43-0,64

### CONCLUSIONES

En el tratamiento de las crisis parciales el fármaco de elección sigue siendo la carbamazepina o el valproato sódico, sin embargo la *oxcarbazepina* ha demostrado una eficacia similar a ellos con un perfil de tolerancia algo superior y ausencia de interacciones. Esto unido a que es un fármaco que tiene experiencia postcomercialización en otros países, hace que sea una alternativa cuando estén contraindicados los otros fármacos.

### BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Trileptal®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo (2001).
- *Drugdex Drug Evaluations: Oxcarbazepine*. Micro-medex® Healthcare series. Vol. 111 (2002).
- Anon. Two new drugs for epilepsy. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 33-35.
- Anon. Oxcarbazépine: une alternative à la carbamazépine dans l'épilepsie partielle. *Rev Prescrip* 2001; 21: 485-491.
- Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 152S-158S.

### SIROLIMUS

**RAPAMUNE** 1 mg 30 sobres 1 ml. sol oral PVP: 157,41 € Orfi Farma, S.L.  
 2 mg 30 sobres 2 ml. sol oral PVP: 271,29 €  
 5 mg 60 ml sol oral PVP: 271,29 €

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida.  
 Grupo terapéutico: V02A.  
 Potencial terapéutico: **B**.

El *sirolimus* es un nuevo antibiótico macrólido producido por el *Streptomyces hygroscopicus*, con propiedades inmunosupresoras, antitumorales y

antifúngicas, que ha sido autorizado a través de la EMEA por procedimiento centralizado.

Aunque se encuentra estructuralmente relacionado con el tacrolimus, no presenta similar mecanismo de acción con él ni con ningún otro inmunosupresor, por lo que representa una nueva vía farmacológica en este tipo de fármacos.

Se encuentra indicado en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos sometidos a trasplante renal que presentan bajo o moderado riesgo inmunológico. Se utiliza asociado a ciclosporina y corticosteroides, sobre todo durante el tratamiento inicial.

Actúa bloqueando la respuesta de activación de los linfocitos T y B por las citoquinas, impidiéndose la progresión y proliferación del ciclo celular y como consecuencia se produce inmunosupresión; in vitro se ha visto que también reduce la producción de anticuerpos.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la C<sub>máx</sub> a la hora de su administración, sin embargo su biodisponibilidad es baja (14%) que se afecta con alimentos con alto contenido graso. Se distribuye ampliamente por los tejidos y elementos formes de la sangre (sobre todo eritrocitos), metabolizándose a nivel hepático por el isoenzima CYP3A4 del citocromo P<sub>450</sub>. Se excreta en heces presentando una semivida de eliminación de unas 60 horas.

La terapia inicial consiste en una primera dosis de inducción de 6 mg después del trasplante seguida de 2 mg/día asociada a ciclosporina y corticosteroides, durante 2-3 meses. En la terapia de mantenimiento se ajustará la dosis según niveles en sangre interrumpiéndose de forma gradual la ciclosporina, para evitar toxicidad.

La eficacia del *sirolimus* asociada a ciclosporina y corticosteroides ha sido demostrada principalmente en dos ensayos clínicos, en fase III, multicéntricos, doble-ciego, randomizados y en grupos paralelos: el primero incluyó un total de 719 pacientes tratados con *sirolimus* (2 y 5 mg) o azatioprina (2-3 mg/kg/día) durante 2 años; el segundo incluyó un total de 576 pacientes tratados con *sirolimus* (2 y 5 mg) o placebo durante 3 años. La principal variable observada fue la ausencia de eficacia definida como la aparición de rechazo agudo, pérdida del injerto o fallecimiento del paciente, medida a los 6 y 12 meses de tratamiento. En ambos estudios los pacientes tratados con *sirolimus* (SIR) presentaron índices más bajos de ausencia de eficacia comparado con azatioprina (AZA) o placebo (P):

— A los 6 meses:  
primer estudio: 18,7% SIR 2mg, 16,8% SIR 5mg vs 32,3% AZA.

segundo estudio: 30% SIR 2mg, 25,6% SIR 5mg vs 47,7% P.

— A los 12 meses:  
primer estudio: 26,4% SIR 2mg, 19,7% SIR 5mg vs 33,5% AZA.  
segundo estudio: 33% SIR 2mg, 31,1% SIR 5mg vs 50% P.

También se destaca otro estudio abierto, multicéntrico (11 centros europeos), paralelo, en fase II, realizado en 83 pacientes con trasplante de riñón de cadáver, tratados durante un año con *sirolimus* o ciclosporina, en combinación ambos con azatioprina y corticosteroides. En ambos grupos los resultados, en términos de supervivencia del injerto o del paciente e incidencia de rechazos agudos, fue similar en ambos grupos pero con diferencias en el perfil de tolerancia: el grupo tratado con *sirolimus* presentó mayor incidencia de trombocitopenia y diarrea y en el grupo tratado con ciclosporina presento nefrotoxicidad e hiperuricemia.

Hay que destacar que su experiencia clínica es limitada en relación con la ciclosporina y por otro lado no hay estudios comparativos con otros agentes inmunosupresores.

Su perfil de seguridad difiere de otros inmunosupresores ya que no es nefrotóxico como la ciclosporina ni diabetogénico como el tacrolimus, sin embargo la aparición de linfocele es superior en comparación con otros inmunosupresores. La mayor parte de sus reacciones adversas son dependientes de dosis, siendo las más frecuentes (incidencia >10%) son: linfocele, dolor abdominal, diarrea, anemia, trombocitopenia, hiperlipemia, hipocalcemia, artralgia, acné e ITU.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, no recomendándose su utilización durante el embarazo o lactancia así como su uso simultáneo con otros fármacos inductores/inhibidores del CYP3A4. Se debe tener precaución en caso de insuficiencia hepática y realizar controles de lípidos periódicos. No debe utilizarse asociada a ciclosporina mas de 3 meses por la nefrotoxicidad de ésta última.

Interacciona con inductores (rifampicina, rifamicina) e inhibidores (antagonistas calcio, antifúngicos y macrólidos) del CYP3A4.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Euros
Sirolimus	2-6	9,04-27,13
Tacrolimus	5*	10,22
Ciclosporina	140-420*	5,31-14,83

(\*): Dosis media según peso corporal 70 kg.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de elección en la prevención del trasplante de riñón sigue siendo la ciclosporina + corticosteroides con una amplia y prolongada experiencia clínica, sin embargo su uso puede limitarse por la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

El *sirolimus* representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento inmunosupresor y por no ser nefrotóxico representa una buena alternativa a pacientes que no toleren o tengan contraindicación a ciclosporina, aunque hay que tener en cuenta que todavía su experiencia es limitada y faltan estudios comparativos para establecer conclusiones definitivas.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Rapamune®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Rapamune®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations: Sirolimus*. Micromedex® Healthcare series. Vol. 111 (2002).
- Anon. Sirolimus (Rapamune®) for transplant rejection. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 13-14.
- Vasquez EM. Sirolimus: a new agent for prevention of renal allograft rejection. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 437- 448.
- MacDonald AS for Rapamune Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001; 71: 271-280.

## TENECTEPLASA

**METALYSE** 10.000U 1 iny PVL: 1.063,79 € Boehringer Ingelheim, S.A.  
8.000U 1 iny PVL: 1.033,74 €

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: B06A.  
Potencial terapéutico: C.

La *tenecteplasa* es un nuevo principio activo trombolítico de 3ª generación, activador tisular del plasminógeno humano (t-PA), obtenido por ingeniería genética a través de técnicas de DNA recombinante, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado. Es una glucoproteína derivada del t-PA natural modificada en tres puntos de su estructura, a través de mutagénesis, con analogías estructurales con la alteplasa.

Se encuentra indicada en el tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio con elevación ST

persistente o bloqueo reciente del haz de rama izquierda, en las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del infarto agudo de miocardio.

Se une a la fibrina favoreciendo la transformación del plasminógeno en plasmina lo que se traduce en una disminución de la activación sistémica de plasminógeno y degradación del fibrinogeno circulante que lleva consigo la disolución de los coágulos de fibrina. En estudios "in vitro" se ha visto que es más activa en presencia de fibrina, siendo su afinidad por la misma unas 14-20 veces mayor que el t-PA natural y su forma recombinante (alteplasa). También se ha visto que es más resistente (unas 80 veces) a la inactivación por el inhibidor endógeno que el t-PA natural.

Se administra en forma de bolo intravenoso con farmacocinética bifásica presentando 2 semividas de eliminación plasmática: de 20-24 minutos (inicial) y 90-130 minutos (terminal). El volumen de distribución depende del peso corporal y se aproxima al volumen plasmático, siendo su metabolismo principalmente hepático. Su unión a receptores hepáticos es mas reducida al compararse con el t-PA natural y la alteplasa, por lo que la *tenecteplasa* presenta una semivida mas prolongada Además el aclaramiento plasmático en mujeres, personas de bajo peso y mayores es bajo, siendo inferior al compararlo con el de la alteplasa.

Por su especial indicación, la *tenecteplasa* debe administrarse lo antes posible, una vez aparecidos los primeros síntomas. Se administra durante 5 segundos en forma de bolo intravenoso en dosis única dependiente del peso corporal, de 30 mg (6000 U) hasta un máximo de 50 mg (10.000 U), pudiendo utilizar concomitantemente ácido acetilsalicílico (AAS) o heparina.

Con *tenecteplasa* se han realizado numerosos estudios clínicos tanto de búsqueda de dosis como comparativos, en un número bastante elevado de pacientes.

Entre los ensayos clínicos comparativos se señalan el ASSENT-3 (vs enoxaparina y heparina sódica), INTEGRITI (vs eptifibatida), FASTER (vs tirofiban), ENTIRE (vs enoxaparina, abciximab y heparina sódica) en un total aproximado de 9.000 pacientes de los que no se describen datos concluyentes.

El estudio principal es el ASSENT-2 en el que la *tenecteplasa* (30-50 mg en bolo iv) se comparó con otro fármaco similar, la alteplasa (100 mg en infusión iv rápida), en 17.005 pacientes con infarto agudo de miocardio, a los que también se administró AAS (150-325 mg) y heparina (4.000-5.000 U). En este estudio multicéntrico, doble ciego y randomizado se

vio que los 2 fármacos presentaban una eficacia similar en términos de mortalidad (6,18% T vs 6,15% A) e incidencia de hemorragia intracranial (0,93% T vs 0,84% A) a los 30 días, aunque con la *tenecteplasa* la incidencia de hemorragias no cerebrales fue algo más baja en comparación con la alteplasa (26,43% T vs 28,95% A). Con reteplasa todavía no se ha realizado ningún estudio comparativo.

En cuanto a las reacciones adversas éstas son similares a la alteplasa, siendo la principal los procesos hemorrágicos (incluyendo la hemorragia intracranial), así como reacciones alérgicas y alteraciones cardiovasculares, entre otras.

Por el riesgo de hemorragia se encuentra contraindicada en numerosas situaciones clínicas como: hemorragia interna activa, antecedentes de lesión en SNC, diatesis hemorrágica, tratamiento con anticoagulantes orales e hipertensión no controlada grave. Debe ser utilizada con precaución en muchas otras situaciones, tales como: cirugía mayor, enfermedad cerebrovascular, trauma, embarazo, lactancia, ancianos, patologías cardíacas, hemorragias gastrointestinales, etc.

En cuanto a interacciones, éstas no se encuentran evaluadas, aunque por su mecanismo de acción es lógico pensar la posibilidad de aumento de riesgo de hemorragia al utilizarse junto a fármacos que afecten la coagulación o alteren la función plaquetaria (heparina, AINEs, inhibidores GP IIb/IIIa, warfarina etc.).

COSTE TRATAMIENTO	Dosis	Euros
Tenecteplasa	6.000-10.000 U	1033,74-1063,79
Alteplasa	70-100 mg	811,30-1015,72
Reteplasa	10+10 U	942,99
Estreptoquinasa	1.500.000 U	76,68

## CONCLUSIONES

La *tenecteplasa* es un fibrinolítico de reciente introducción que presenta una eficacia similar a la alteplasa. Sus ventajas iniciales de mayor facilidad y rapidez de administración, semivida más prolongada, mayor especificidad por la fibrina y menor incidencia de hemorragias no cerebrales (menor necesidad de transfusión) por el momento no han sido concluyentes desde el punto de vista clínico. Por ello, se le considera en la actualidad un fármaco mas y mucho mas caro en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Metalyse<sup>®</sup>. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

(EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Metalyse<sup>®</sup>. <http://www.eudra.org/emea.html>

- Cada DJ, Baker DE, Levien T. Tenecteplase. *Hosp Pharm* 2000; 35: 1090-1098.
- Tsikouris JP, White CM. Tenecteplase. A novel fibrin-specific thrombolytic agent for treatment of acute myocardial infarction. *Formulary* 2000; 35: 647-653.
- Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D et al for the ASSENT-2 trial investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Tenecteplase. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 109 (2001).

## TOXINA BOTULÍNICA TIPO B

NEUROBLOC 5000 U/ml 1 vial 0,5 ml PVL: 67,79 € Elan Farma, S.A.U.  
1 vial 1 ml PVL: 124,06 €  
1 vial 2 ml PVL: 227,03 €

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: M03A.  
Potencial terapéutico: **B**.

La *toxina botulínica tipo B* es uno de los 7 serotipos (A-G) de la neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*, que ha sido autorizada por la EMEA a través de procedimiento centralizado. Al igual que la toxina botulínica tipo A, es una proteína pero antígenicamente diferente.

Se encuentra indicada en el tratamiento de la distonía cervical (tortícolis).

Actúa como todas las toxinas botulínicas produciendo parálisis muscular inhibiendo la liberación de la acetil colina en la unión neuromuscular, pero de forma temporal y localizada; se diferencia por su mecanismo de acción ya que su acción la ejerce a través de su unión a las proteínas asociadas a la membrana y no a la sinapsis como la tipo A.

Se desconoce su farmacocinética, solamente se ha visto en los ensayos clínicos que la duración de efecto es de unas 12-16 semanas en dosis de 5.000 a 10.000 unidades.

Se administra vía intramuscular por un médico especialista en el manejo de este tipo de fármacos, en dosificación individualizada según respuesta clínica del paciente. La dosis inicial es de 10.000 U aplicada en los 2-4 músculos más afectados.

La eficacia de la *toxina botulínica tipo B* se ha demostrado principalmente en 4 ensayos clínicos (2 en fase II y 2 en fase III) todos ellos aleatorios, multi-

céntricos, doble-ciego y controlados con placebo, en los que se incluyó un total aproximado de 392 pacientes con distonía cervical previamente tratados con toxina botulínica tipo A, siendo uno de los ensayos pacientes resistentes a la misma. Para medir los resultados se utilizó la denominada “Escala Western Toronto de Clasificación de Tortícolis Espasmódico” (TWSTRS) que se compone de tres subescalas: gravedad, dolor y discapacidad. La variable principal de eficacia en estos estudios fue la puntuación total de la escala TWSTRS (margen de puntuación de 0 a 87) en la 4ª semana: la puntuación cero es estado mucho peor, 50 sin cambios y a partir de ahí indica mejoría. Se utilizaron dosis únicas de 2.500, 5.000 y 10.000 U repartidas en varios músculos.

Los índices de mejoría a las 4 semanas fueron del 20-25% en el grupo tratado con *toxina botulínica tipo B* vs 4-10% en grupo placebo; en los pacientes que respondieron de forma global también se midió la duración del efecto: 4 semanas (40%), 8 semanas (30%), 12 semanas (16%) y 16 semanas (14%). Por otro lado, el valor de TWSTRS total en los dos estudios en fase III fue de 2-4,3 en el grupo placebo vs 9,3-11 en el grupo de la *toxina botulínica tipo B*.

Por el momento no hay realizado ningún estudio controlado, aleatorio y comparativo con la toxina botulínica tipo A; indirectamente se puede decir que al ser antigénicamente diferentes no existe resistencia cruzada entre ellas y la administración alternativa de ambas retrasaría o minimizaría la resistencia de las mismas.

Las reacciones adversas más frecuentes aparecidas en los ensayos clínicos fueron la sequedad de boca (41%) y la disfagia (29%); también se cita dolor en el lugar de inyección y dispepsia.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia y pacientes con alteraciones neuromusculares.

Debe ser utilizada con precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos o en tratamiento con anticoagulantes, aminoglucósidos o fármacos que interfieren la transmisión neuromuscular.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (U)	Euros
Toxina Botulínica tipo B	5.000-10.000	124,06-227,03
Toxina Botulínica tipo A	500	184,95

## CONCLUSIONES

Las toxinas botulínicas son sustancias útiles en cuadros de distonía. Aunque la *toxina botulínica tipo*

*B* es eficaz en el tratamiento de la distonía cervical tiene una experiencia clínica muchísimo menor que la tipo A (autorizada en 1993) que sigue siendo el tratamiento farmacológico de elección. Sin embargo la tipo A presenta resistencia en un 5-20% de los pacientes tratados, por lo que la tipo B representa una muy buena alternativa en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Neurobloc®. 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): Neurobloc®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations*: Botulinum Toxin Type B. Micromedex® Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- *P&T Quik® Reports*: Botulinum Toxin Type B. Micromedex® Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- Lew MF, Brashear A, Factor S. The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 2000; 55: 29-35.

## ZOLEDRÓNICO ACIDO

**ZOMETA** 4 mg 1 vial PVL: 268,09 € Novartis Farmaceutica, S.A.

Con receta médica. Uso Hospitalario.  
Grupo terapéutico: V03C.  
Potencial terapéutico: **B**.

El *ácido zoledrónico* es el octavo bisfosfonato autorizado en nuestro país y el cuarto por vía parenteral, que ha sido autorizado por la EMA a través de procedimiento centralizado. Es un análogo estructural a los pirofosfatos con estructura de bisfosfonato heterocíclico tipo imidazol.

Su indicación autorizada es la hipercalcemia inducida por tumor (HIT).

Se caracteriza por su elevada potencia (100 veces más potente que el pamidronato), actuando específicamente en hueso, uniéndose a la hidroxiapatita con lo que se inhibe la resorción ósea osteoclástica, pero sin afectarse el proceso de mineralización del hueso.

Se administra por vía intravenosa sin presentar mucha afinidad por las proteínas plasmáticas. No se metaboliza y se excreta inalterado por orina. Se caracteriza por presentar una farmacocinética de eliminación plasmática trifásica, con una semivida de eliminación terminal de 167 horas.

Se administra en dosis única de 4 mg en infusión intravenosa durante 15 minutos.

La eficacia y seguridad del *ácido zoledrónico* ha sido demostrada en 2 ensayos clínicos pivotaes, fase III, doble-ciego, doble-enmascarados, randomizados, multicéntricos y en grupos paralelos. Estos estudios incluyeron un total de 287 pacientes mayores de 18 años con HIT en los que se compararon dosis únicas de *ácido zoledrónico* (4 y 8 mg, en infusión de 15 minutos) y pamidronato (90mg, en infusión de 2 horas). La principal variable de eficacia fue la incidencia de respuesta completa, definida como niveles de calcio menor o igual a 2,7mmol/l (10,8 mg/dl) dentro de los 10 primeros días después del tratamiento.

Para valorar los efectos globales del *ácido zoledrónico* se combinaron los resultados de ambos estudios con un porcentaje de respuesta completa a los 10 días de 88,4 y 86,7% según dosis de 4 y 8 mg y con pamidronato del 69,7%. La mediana de tiempo de la normocalcemia fue de 4 días y la de la recaída (reelevación de los niveles de calcio) fue de 30-40 días para *ácido zoledrónico* y 17 días para pamidronato.

Por el momento no hay realizado ningún estudio controlado y comparativo con los otros bisfosfonatos parenterales (ibandronico ácido y clodronato).

Las reacciones adversas aparecidas en los ensayos clínicos fueron similares al resto de los bisfosfonatos en cuanto a tipo y gravedad, entre ellas se citan: aumento temperatura corporal, síndrome gripal, dolor óseo, así como náuseas, anemia, estreñimiento y disnea.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a los bisfosfonatos, embarazo y lactancia, no recomendándose su uso en insuficiencia renal grave y menores de 18 años.

Se debe monitorizar a los pacientes los niveles de calcio, fósforo y magnesio y controlar aquellos con insuficiencia renal evitando la sobrehidratación en caso de riesgo de insuficiencia cardíaca.

Aunque no han aparecido interacciones significativas se recomienda no utilizar con aminoglucósidos, ya que con otros bisfosfonatos presentan efecto aditivo.

COSTE TRATAMIENTO	Dosis (mg)	Euros
Zoledrónico ac.	4	268,09
Pamidronico ac.	60-90	141,48-202,12
Ibandrónico ac.	2-4	241,74-483,48

## CONCLUSIONES

El *ácido zoledrónico* ha demostrado su eficacia en la HIT siendo superior y mas potente que el pamidronato (que es el fármaco de referencia) además de tener una administración mas cómoda (15 minutos vs 2 horas) aunque con mucha menor experiencia clínica. Sin embargo es una muy buena alternativa con ventajas claras respecto al pamidronato.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Zometa<sup>®</sup>. 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): Zometa<sup>®</sup>. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations*: Zoledronic acid. Micro-medex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- *P&T Quik<sup>®</sup> Reports*: Zoledronic acid injection. Micro-medex<sup>®</sup> Healthcare series. Vol. 110 (2001).
- Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001; 61: 799-805.
- Major P, Lortholary A, Hon J et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-567.