

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT¹
Martínez de la Gándara M²

ERTAPENEM

INVAZ 1 g 1 vial PVL: 45 € M.S.D. España, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Grupo terapéutico: J01J.
Potencial terapéutico: C.

El *ertapenem* es un nuevo antibiótico betalactámico por vía parenteral que ha sido autorizado a través de la EMEA por procedimiento europeo centralizado. Pertenece al grupo de los “carbapenems” (como imipenem y meropenem) por lo que presenta un amplio espectro antimicrobiano tanto en Gram positivos como negativos y aerobios como anaerobios, aunque presenta resistencias frente a determinadas cepas de microorganismos tales como: *Enterococcus* sp, *Aeromonas*, *Acinetobacter* sp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia* sp, *Mycoplasma* sp, *Rickettsia* sp y *Legionella* sp.

Su indicación autorizada es en el tratamiento de infecciones: intraabdominales, ginecológicas agudas y neumonías extrahospitalarias, en adultos cuando son causadas por bacterias conocidas o muy probablemente sensibles a *ertapenem* y cuando se requiere tratamiento parenteral.

Al igual que los fármacos de su grupo, *ertapenem* inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana tras la unión a las proteínas fijadoras de la penicilina (PBPs); en *Escherichia coli*, la afinidad mas fuerte es por las PBPs 2 y 3.

Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (85-95%) –superior a meropenem (2%)–, metabolismo y excreción renal con una semivida plasmática media de 4 horas –superior también a meropenem.

La dosis es de 1 gramo/día administrado en perfusión intravenosa durante 30 minutos; la duración del tratamiento oscila entre 3-14 días dependiendo del tipo y gravedad de la infección así como del agente patógeno causante. Se debe reducir la dosis en caso de insuficiencia renal avanzada por aumento de semivida hasta 14 horas, sin embargo no es necesario si la insuficiencia es leve o moderada.

La seguridad y eficacia del *ertapenem* ha sido estudiada en numerosos ensayos siendo los principales multicéntricos, fase III, randomizados, doble-ciego, y controlados con otros farmacos (piperacilina/tazobac-

tam, ceftriaxona o ceftriaxona+metronidazol) en mas de 1.900 pacientes con diferentes tipo de infección: intraabdominales, piel y urinarias complicadas, asi como neumonia adquirida en la comunidad y pélvicas agudas. Las variables de eficacia se midieron según respuesta clínica y microbiológica. En todos los estudios la eficacia del *ertapenem* (1 g/día) fue similar al fármaco comparativo (80-90% en ambos fármacos) con la única diferencia que el comparador se administraba varias veces al día.

Entre sus efectos adversos, los mas frecuentes fueron los gastrointestinales (diarreas y náuseas) asi como dolor de cabeza, flebitis/tromboflebitis, erupción cutánea, prurito, complicación en el lugar de administración.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a los excipientes, fármacos carbapenémicos u otros antibióticos betalactámicos. Por su excreción en leche materna se aconseja interrumpir la lactancia durante el tratamiento y por ausencia de datos se recomienda no utilizarse durante el embarazo a no ser que el beneficio supere los posibles riesgos.

La administración conjunta con probenecid compite con la secreción tubular de *ertapenem* y como consecuencia reduce su aclaramiento aumentando su semivida; aunque no se han realizado estudios, es posible que el *ertapenem*, como otros, disminuya los niveles séricos de ácido valproico, por lo que se recomienda monitorizar en caso de administración conjunta.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Ertapenem	1 g/día	45
Imipenem (+Cilastatina)	500 – 750 mg/12h	23,88-36,16
Meropenem	500 mg/8h	43,62

CONCLUSIONES

El *ertapenem* es el tercer “carbapenem” autorizado en nuestro país con amplio espectro que, en los ensayos clínicos comparativos, ha demostrado una eficacia similar a los otros antibióticos en todas las infecciones en las que se ha estudiado. Sin embargo por el momento no se ha comparado con los fármacos de su grupo (imipenem y meropenem) por lo que, en la actualidad, no puede evidenciarse sus posibles ventajas.

⁽¹⁾ Dirección General Farmacia y PS.

⁽²⁾ Agencia Española Medicamento (AGEMED).
M.º Sanidad y Consumo. Madrid.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Invanz[®]. 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): Invanz[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Drugdex[®] Drug Evaluations: Ertapenem. Micromedex[®] Healthcare Series. Vol. 116 (2003).
- P&T Quik[®] . Reports: Ertapenem. Micromedex[®] Healthcare Series. Vol. 116 (2003).
- Oddenholt I. Ertapenem: a new carbapenem. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 1157-1166.

MEMANTINA

AXURA	10 mg	112 comp	PVP: 214,98 €	Andrómaco, S.A.
EBIXA	10 mg	112 comp	PVP: 214,98 €	Lundbeck España, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.
Grupo terapéutico: N07A.
Potencial terapéutico: **D**.

La *memantina* es un nuevo principio activo (análogo estructural de la amantadina) para la enfermedad de Alzheimer, con mecanismo de acción diferente al resto de los fármacos autorizados hasta el momento para esta enfermedad; ha sido autorizado a través de la EMA por procedimiento europeo centralizado.

Se encuentra indicada en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa progresiva cuya etiología se desconoce por el momento, aunque se sabe que existe afectación de neurotransmisores en el cerebro (acetilcolina y ácido glutámico) que provocan problemas de carácter neurológico, y hacia los que se ha orientado el tratamiento que, hasta la fecha, es claramente sintomático.

La *memantina* es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), de afinidad moderada y voltaje-dependiente que al unirse, de forma reversible, a estos receptores bloquea la excesiva entrada de calcio reduciéndose los niveles elevados de glutamato responsables, en parte, de la disfunción neuronal; todo ello se traduce en una mejora de la sintomatología y retraso en la progresión de la enfermedad.

Presenta una biodisponibilidad casi del 100% alcanzando la $C_{máx}$ a las 3-8 horas de su administración, escaso metabolismo, excretándose prácticamente inalterada por orina (75-90%) con una semivida terminal de eliminación de 60-100 horas.

La dosis inicial es de 5 mg/día pudiendo incrementarse en otros 5 mg/día en intervalos semanales hasta un

máximo de 20 mg/día y siempre bajo supervisión médica y monitorización, pudiendo administrarse con o sin alimento y ajustarse en caso de insuficiencia renal moderada (en grave todavía no hay datos).

La seguridad y eficacia de la *memantina* ha sido estudiada en 4 ensayos clínicos en fase III, randomizados, doble-ciego y controlados con placebo en pacientes con diferentes grados de demencia: 2 tipo vascular leve a moderada, 1 en enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa y otro mixto (demencia vascular y Alzheimer). Las variables utilizadas en estos estudios fueron:

- para la valoración del dominio global: CIBIC-Plus (Clinicians Interview-Based Impression of Change), CGI-C (Clinical Global Impression of Change) y BGP (Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients).
- para la valoración del dominio funcional: ADCS-ADLsev (Activities of Daily Living Inventory)
- para la valoración del dominio cognitivo: SIB (Severe Impairment Battery).

las dos primeras valoraciones como variables primarias y la tercera como secundaria.

El estudio principal fue multicéntrico e incluyó 252 pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer moderada grave a grave a los que se les administró 10 mg de *memantina* dos veces al día durante 28 semanas. Tras 6 meses de tratamiento, la tasa de respondedores (respuesta definida prospectivamente como estabilización o mejora en 2 dominios independientes) fue del 29% para el grupo de *memantina* vs 10% para el que recibió placebo; con un triple criterio de respondedores (en los 3 dominios) la respuesta fue de 11% para el grupo de *memantina* vs 6% para el que recibió placebo.

También cabe destacar otro estudio multicéntrico que incluyó un total de 167 pacientes con demencia vascular o Alzheimer que fueron tratados con 10 mg/día de *memantina* durante 12 semanas con una superioridad de la *memantina* frente a placebo tanto en la escala CGI-C como en la BGP y en su valoración conjunta (61,3% *memantina* vs 31,6% placebo).

También se ha publicado una revisión Cochrane sobre la *memantina* donde se especifica que, aunque los ensayos clínicos han demostrado una eficacia del fármaco superior frente a placebo según los resultados obtenidos, sin embargo éstos son insuficientes para determinar su significado (beneficio) clínico debido a su corta duración y al escaso número de pacientes.

En cuanto al perfil de tolerancia, en los ensayos clínicos realizados no hubo diferencia significativa frente a placebo en cuanto a incidencia, siendo las reacciones adversas más frecuentes: alucinaciones, confusión, vértigo, dolor de cabeza y fatiga.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, recomendándose no utilizarse en embarazo y lactancia por la ausencia de datos.

Por su efecto farmacológico y mecanismo de acción presenta numerosas interacciones: aumenta los efectos de L-Dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos y disminuye los de barbitúricos y neurolépticos; aumenta los niveles plasmáticos de cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina y reduce la excreción de hidroclorotiazida. Evitar el uso concomitante de amantadina.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Memantina	10 - 20	1,92 - 3,84
Galantamina	16 - 24	4,01 - 4,51
Rivastigmina	6 - 12	3,17 - 3,39
Donepezilo	5 - 10	2,70 - 3,41

CONCLUSIONES

La *memantina* representa un fármaco con un nuevo mecanismo de acción en la enfermedad de Alzheimer

cuya etiología todavía no está del todo dilucidada; al igual que el resto de fármacos utilizados en esta patología sólo afecta a su sintomatología y no a su progresión. Ello unido a que los ensayos clínicos, aunque con buenos resultados, son escasos, de corta duración y bajo número de pacientes, no puede determinarse su valor real actual en la terapéutica.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Axura[®] y Ebixa[®]. 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): Axura[®] y Ebixa[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex[®] Drug Evaluations*: Memantine. Micromedex[®] Healthcare Series. Vol. 116 (2003).
- Cochrane: www.cochrane.org/cochrane/newreviews.htm.
- Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 798-806.