TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres

APREPITANT (EMEND®) LABORATORIO: MERCK & CO., INC.

País de registro: EE.UU.

Fecha: 26 de marzo de 2003.

Presentación: Cápsulas de 80 y 125 mg.

El aprepitant es el primer fármaco comercializado de una nueva familia de antieméticos denominada antagonistas de los receptores de la neuroquinina 1 (NK₁). Este fármaco presenta una elevada afinidad por estos receptores, siendo prácticamente nula la afinidad hacia receptores serotoninérgicos o dopaminérgicos (receptores implicados en la emesis). La sustancia P es una neuroquinina presente en el sistema nervioso central y en el periférico a la que se le atribuyen varias funciones como la emesis, depresión o dolor de origen inflamatorio, estando mediados sus efectos por el receptor NK₁. Este receptor se acopla a una proteína G relacionada con la vía del inositol fosfato. El aprepitant ha mostrado en los diferentes estudios llevados a cabo prevenir los episodios eméticos agudos y tardíos (estos últimos en mayor medida) inducidos por quimioterapia altamente emetógena cuando se asocia a un antagonista 5-HT₃ como ondansetrón y a un corticoide como dexametaso-

na. La FDA ha aprobado la utilización de aprepitant, en combinación con otros agentes antieméticos, en la prevención de náuseas y vómitos en fase agudo o tardía, asociados a ciclos de quimioterapia (la EMEA lo circunscribe a quimioterapia basada en cisplatino). En este punto hay que destacar que la experiencia con aprepitant se circunscribe a la profilaxis pero no al tratamiento de un episodio emético establecido.

La protección antiemética completa en fase aguda tras quimioterapia altamente emetógena mejoró considerablemente tras la introducción de los antagonistas 5-HT₃, y la asociación a corticoides la sitúa en el 70%. Sin embargo se estima que aproximadamente un 40% de los pacientes presentarán episodios eméticos tardíos para los cuales la asociación anterior es moderadamente efectiva y debe recurrirse a la terapia de rescate para el tratamiento de la sintomatología. El descubrimiento del receptor NK₁ y su implicación en la génesis del episodio emético, y fundamentalmente del episodio tardío, permitió establecer una nueva diana de actuación para la profilaxis de los episodios eméticos tardíos. Los diferentes EC realizados muestran una mejora del 30% en la profilaxis aguda y lo que es más interesante casi duplica el porcentaje de éxito en los episodios eméticos tardíos, manteniéndose este efecto en sucesivos ciclos.

En lo que respecta a su perfil farmacocinético presenta una biodisponibilidad oral del 60-65%, se une a proteínas plasmáticas de forma extensa (> 95%) y es metabolizado extensamente a nivel hepático por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, lo que conllevará que interactúe con un elevado número de fármacos incluido aquellos citostáticos que sean metabolizados por esta isoenzima. Por ello es necesario monitorizar a aquellos pacientes que reciben concomitantemente quimioterapia con docetaxel, vinblastina, vincristina o ifosfamida ya que se dispone de escasa experiencia con la administración conjunta de estos citostáticos y aprepitant. Su vida media es de unas 11 horas y no se produce eliminación a nivel renal. No es necesario el ajuste posológico ni por edad, sexo o patología subyacente, aunque no se disponen de datos en insuficiencia hepática severa, por lo que se debe guardar precauciones especiales en estos casos.

Algunos estudios han demostrado que aprepitant interactúa con los corticoides debido al aumento del área bajo la curva (AUC) del corticoide y por tanto es recomendable reducir en un 50% la dosis oral de corticoide y en un 25% la dosis por vía parenteral. Debe tenerse en cuenta que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral pueden ver reducido el INR por la interacción con aprepitant, así mismo otro grupo

de población que debe ser advertido de posibles interacciones son las pacientes que estén en tratamiento con anticonceptivos, ya que existe el riesgo de que la terapia anticonceptiva no sea efectiva, recomendándose utilizar un segundo sistema anticonceptivo.

La posología recomendada es de 125 mg por vía oral el primer día una hora antes de la quimioterapia y dos administraciones más de 80 mg los días 2 y 3 a primera hora de la mañana. No se recomienda su utilización en monoterapia por la falta de efectividad. El perfil de tolerabilidad del fármaco es bastante favorable y los efectos adversos registrados en los ensayos clínicos (EC) son de carácter leve o moderado, siendo los principales: diarrea, náuseas, fatiga, constipación, pérdida de apetito o hipo.

Para analizar su efectividad y seguridad recurriremos a los 2 EC publicados en fase III en los que el aprepitant añadido a la terapia estándar (ondansetrón más dexametasona) en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetógena (cisplatino > 50 mg/m²) demostró disminuir la incidencia de los episodios eméticos, fundamentalmente de los episodios tardíos (> 24 h).

En el EC realizado por Hesketh incluyó 520 pacientes que iniciaban quimioterapia con cisplatino a dosis superiores a 70 mg/m², fueron asignados a la terapia estándar o al régimen de aprepitant. El porcentaje de respuesta completa global (ningún episodio emético ni necesidad de terapia de rescate en los 5 días siguientes al ciclo) en el grupo de aprepitant fue de 72,7 *versus* 52,3% en el grupo control. Si se analizaba la eficacia sólo en los episodios eméticos tardíos la diferencia de eficacia entre ambos regímenes se incrementaba: 89 *versus* 78% en el día 1 y 75 *versus* 56% en días sucesivos. En el otro EC realizado por Poli-Bigelli con un diseño similar un total de 523 pacientes fueron incluidos, siendo las variables de eficacia analizadas las mismas. El porcentaje de respuesta completa para el periodo de 5 días fue de 62,7% para el grupo experimental y 43,3%

Tabla I. Opciones terapéuticas comparadas

	Fármaco	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
<i>Régimen estándar</i>	Ondansetrón	32 mg IV			
	Dexametasona	20 mg vo	8 mg vo/12 h	8 mg vo/12 h	8 mg vo/12 h
<i>Régimen aprepitant</i>	Ondansetrón	32 mg IV			
	Dexametasona	12 mg vo	8 mg vo	8 mg vo	8 mg vo
	Aprepitant	125 mg vo	80 mg vo	80 mg vo	

para el grupo control. Al igual que en el caso anterior la diferencia se hacía mayor si se comparaba los resultados de los días 2-5: 67,7 *versus* 46,8% cuando para la emesis aguda los resultados eran: 83 *versus* 68%. El porcentaje de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Las mujeres suelen experimentar una mayor incidencia de náuseas y vómitos tras quimioterapia y habitualmente no responden igual de bien a la terapia antiemética que los hombres. En este caso se ha comprobado que la mejora en la profilaxis de episodios eméticos es igual de eficaz tanto en hombres como en mujeres. Un análisis detallado realizado *a posteriori* sobre los 2 EC en fase III ha demostrado que el tratamiento con aprepitant en combinación con el régimen estándar mejora el control emético en ambos sexos por igual: 66 *versus* 41% en mujeres y 69 *versus* 53% en hombres.

Por último reseñar que algunos estudios también han demostrado su efectividad en el tratamiento de depresión mayor asociado a ansiedad a dosis de 300 mg aunque de momento no está aprobada esta indicación.

Bibliografía

1. FDA. Emend - Ficha técnica [en línea]: Mayo de 2003 - [citado 10 de enero de 2004]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21549_Emend_lbl.pdf>
2. Aprepitant Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex. Healthcare Series Vol. 119: Diciembre de 2003 [citado 10 de enero de 2004]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>
3. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin-the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol 2003; 21 (22): 4112-9.

4. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. Cancer 2003; 97 (12): 3090-8.
5. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2003; 97 (9): 2290-300.

XIMELAGATRAN (EXANTA®) LABORATORIO: ASTRA ZENECA®

País de registro: Francia.

Fecha: 23 de diciembre de 2003.

Presentación: Comprimidos de 24 y 36 mg.

El ximelagatran es el profármaco del melagatran, fármaco que actúa inhibiendo directamente a la trombina, tanto la unida al trombo como la que se encuentra libre. Es el primer inhibidor directo de la trombina por vía oral comercializado, pues por vía parenteral se dispone de la lepirudina o la desirudina. Es un inhibidor competitivo que impide la transformación de fibrinógeno en fibrina mediada por trombina, inhibiendo así el proceso de coagulación, siendo esta inhibición independiente de la presencia de los cofactores necesarios como la anti-trombina. El ximelagatran se presenta como alternativa al acenocumarol y a heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV). Sus ventajas principales son la facilidad de administración (facilita el alta hospi-

talaria), la dosificación fija, las escasas interacciones con fármacos y el no requerir controles hematológicos. Además el inicio de la anticoagulación en el postoperatorio permite hacer uso de la anestesia espinal. Aunque ha demostrado su eficacia en monoterapia, los mejores resultados se han obtenido cuando se asocia a una primera administración subcutánea de melagatrán. El coste económico de este fármaco será un factor importante a tener en cuenta a la hora de evaluarlo como alternativa frente a HBPM.

El melagatrán es una sustancia de carácter peptídico y estructuralmente se asemeja a la secuencia N-terminal de la hendidura en la cadena alfa del fibrinógeno a la que se une la trombina. El melagatrán presenta como peculiaridad que actúa sobre una enzima específica y no sobre un grupo de factores implicados en la coagulación. La inhibición de la trombina unida al trombo se produce gracias al pequeño tamaño de esta molécula y parece más eficaz que con hirudina.

El TEV es una complicación habitual tras la cirugía mayor ortopédica cifrándose según los estudios en un 50-60% en ausencia de profilaxis antitrombótica. Actualmente dicha profilaxis puede realizarse con una HBPM o con un anticoagulante oral (AO) disminuyendo la incidencia de TEV. Ambas alternativas terapéuticas presentan sus problemas; con respecto a las HBPM el principal problema es la vía de administración (parenteral) aunque el paciente no requiere controles hematológicos, por el contrario los AO tienen el inconveniente de la necesidad de monitorización hematológica así como un inicio de acción lento, (la trombosis tras cirugía ortopédica puede aparecer en el primer día del postoperatorio) y un perfil de interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimentos bastante desfavorable. Por estos motivos la introducción en el mercado de una nueva molécula que disminuya la incidencia del TEV tras cirugía de riesgo, con un perfil de interacciones muy favorable y que no necesite rea-

lizar controles hematológicos es un avance muy importante.

A finales del año pasado la agencia francesa del medicamento emitió una autorización de comercialización para ximelagatrán en la profilaxis del TEV en cirugía mayor ortopédica. La aprobación se basó en los resultados del estudio METRO en el que se analizaba la eficacia y seguridad de ximelagatrán en el postoperatorio de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla comenzando la profilaxis 4 horas después de la operación con una dosis subcutánea de melagatrán y continuando la anticoagulación durante 11 días con 24 mg/12 horas de ximelagatrán.

Los principales efectos adversos son el riesgo de hemorragia y el incremento de las enzimas hepáticas aunque la pequeña incidencia de hemorragia severa exime de la monitorización rutinaria. Por otra parte no existe antídoto para la hemorragia severa por lo que las alternativas serían la administración de plasma fresco congelado, concentrado protombínico, o factor VIIa recombinante, aunque la corta vida media sólo pondría en peligro la vida del paciente en el caso de afectación renal. Actualmente la indicación autorizada sólo contempla la administración de ximelagatrán a corto plazo, durante 10-12 días, sin embargo en el caso de que sea aprobada su utilización en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación atrial, la administración a largo plazo supondría que la elevación de enzimas hepáticas cobrase importancia. De la experiencia obtenida en los EC se ha visto que los niveles retornan a valores normales aun sin suspender el tratamiento.

El ximelagatrán es rápida y extensamente metabolizado a melagatrán. Presenta una biodisponibilidad del 25% y apenas se une a proteínas plasmáticas. Su t_{max} es de 1,5-2 horas. El melagatrán es eliminado por vía renal en un 80%, en pacientes con insuficiencia renal la semivida de eliminación puede duplicarse por lo que es necesario realizar un ajuste de dosis o incrementar el intervalo posológico. Su semivida de eliminación oscila

entre las 2,5-4 horas. Los ensayos farmacocinéticos realizados en humanos han mostrado que presenta una farmacocinética lineal y que por tanto pueden predecirse las concentraciones plasmáticas con bastante exactitud en función de la dosis administrada.

El inicio de la profilaxis antitrombótica es importante en la eficacia de la misma. Se ha observado que la administración de melagatrán (2-3 mg) por vía subcutánea antes de la operación seguido de ximelagatrán 24 mg/12 h en el postoperatorio se ha mostrado más eficaz que si se inicia la terapia en el postoperatorio e incluso más eficaz que la trombopprofilaxis con enoxaparina o dalteparina una vez al día comenzando la tarde antes de la cirugía. Varios son los EC publicados en los que se compara el ximelagatrán a diferentes dosis y asociado a una primera dosis de melagatrán, en algunos de ellos *versus* warfarina o HBPM en la profilaxis del TEV tras cirugía mayor de cadera y/o rodilla (Tabla II). En algunos de ellos se ha obtenido diferencia estadísticamente significativa a favor de ximelagatrán, en otros no se alcanzó dicha diferencia e incluso en uno de ellos la enoxaparina se mostró más eficaz.

Las principales diferencias entre los estudios norteamericanos y los europeos radican en que los europeos comienzan la trombopprofilaxis con melagatrán subcutáneo y combinan cirugía de rodilla y cadera en el mismo estudio. De forma global los resultados con ximelagatrán oral sin asociar a melagatrán parecen depender de la dosis, del tipo de cirugía y del control elegido. Para la cirugía de rodilla la dosis de 24 mg/12 h parece tener igual eficacia que warfarina y la dosis de 36 mg/12 h parece superior.

Con respecto a la trombopprofilaxis en fibrilación atrial, indicación no aprobada de momento aunque está en estudio, un EC que incluyó 3.410 pacientes (Sportif III) estudió la eficacia de ximelagatrán (36 mg/12 h) *versus* warfarina (INR=2-3). La incidencia de la variable combinada ictus más embolia sistémica arrojó los siguientes resultados: sobre la base de 4.941

Tabla II. Ensayos clínicos

EC	Fármacos	Dosis	Variable principal	Conclusiones
Eriksson y cols. Express. N=2835	MG-XMG	MG: 2 mg antes CIR, 3 mg tras CIR XMG: 24 mg/12 h	TEV total: 20% ES TEV mayor: 2%	MG-XMG es + efectivo que enoxaparina. Mayor incidencia de sangrado grave
	Enoxaparina	40 mg/24 h	TEV total: 27% TEV mayor: 6%	
Eriksson y cols. Metro III N=2788	MG-XMG	MG: 3 mg tras CIR XMG: 24 mg/12 h	TEV: 31% NS	Eficacia comparable y similar incidencia de hemorragia
	Enoxaparina	40 mg/24 h	TEV: 27%	
Francis y cols. Exult A N=1851 Sólo rodilla	XMG	24 mg/12 h // 36 mg/12 h	TEV+muerte: 20% ES TVP+EP+muerte: 3%	La dosis de 36 mg fue superior a warfarina. Similar incidencia de hemorragia
	Warfarina	INR 2,5	TEV+muerte: 28% TVP+EP+muerte: 4%	
Colwell N=1838 Sólo cadera	XMG	24 mg/12 h	TEV: 8% ES TEV mayor: 4%	Enoxaparina fue + efectiva. Similar incidencia de hemorragia
	Enoxaparina	30 mg/12 h	TEV: 5% TEV mayor: 1%	
Eriksson y cols. N=1900	MG-XMG	MG-XMG 1 mg-8 mg/12 h 1,5-12 mg/12 h 2,25 mg-18 mg/12 h 3 mg-24 mg/12 h	TEV mayor: 38%/24%/24%/15%	La dosis de 24 mg fue significativamente + eficaz que dalteparina
	Dalteparina	5.000 UI/24 h	TEV mayor: 28%	
Francis y cols. N=680 Sólo rodilla	XMG	24 mg/12 h	TEV o EP: 19% NS TEV Proximal o EP: 3%	XMG es tan efectivo como warfarina. Diferencia en sangrado mayor NS. Cuando los venogramas se interpretaban localmente la diferencia de TEV o EP sí fue significativa
	Warfarina	INR 2,5 C/24 h	TEV o EP: 25% TEV Proximal o EP: 5%	

MG: melagatrán; XMG: ximelagatrán; CIR: cirugía; ES: estadísticamente significativo; NS: no significativo; TEV: tromboembolismo venoso; EP: embolia pulmonar; TVP: tromboembolismo venoso profunda.

pacientes-año la tasa de eventos mayores fue del 2,3% por año para warfarina y 1,6% por año para ximelagatrán, concluyéndose que ximelagatrán era al menos tan efectivo como warfarina en esta indicación. En otro EC con 257 pacientes (Sportif II) que presentaban fibrilación atrial no valvular y al menos un factor de riesgo para ictus, fueron asignados a recibir warfarina o ximelagatrán 36 mg/12 h. La incidencia de ictus isquémico a las 12 semanas fue de 0 versus 2,3% para ximelagatrán. Los resultados de un estudio no publicado (Sportif IV) sugiere superioridad de ximelagatrán 36 mg/12 h versus warfarina en 167 pacientes durante 21-24 meses de tratamiento. Se registraron 0,9 versus 2,6 eventos/tratamiento-año respectivamente. Con respecto al tratamiento a largo de plazo del TEV establecido están por publicar los resultados varios estudios (estudios

THRIVE). Por el momento el ximelagatrán parece mostrar una clara ventaja en el tratamiento prolongado versus placebo en la profilaxis secundaria de TEV. Actualmente están en estudio las solicitudes de aprobación de ximelagatrán para la prevención del ictus en fibrilación atrial y para el tratamiento del tromboembolismo venoso, así como en la prevención secundaria a largo plazo del tromboembolismo venoso.

Bibliografía

1. Ximelagatrán Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex. Healthcare Series Vol. 119: Diciembre de 2003 [citado 15 de enero de 2004]. Disponible en: <http://mdxsefh.gpm.es>
2. Alving BM, Francis CW, Hiatt WR, et al. Patients with venous or arterial diseases. *Hematology* 2003; 1: 540-58.
3. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et

al. Ximelagatran versus warfarina for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137 (8): 648-56.

4. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (12): 2490-6.
5. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2000; 89 (2): 288-96.
6. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003 30; 349 (18): 1703-12.
7. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. A randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (10): 2119-30.