

## **ANÁLISIS DE DUPLICIDADES DEL SUBGRUPO TERAPÉUTICO L02 - TERAPIA ENDOCRINA**

### **Clasificación ATC**

#### **L02A: HORMONAS Y AGENTES RELACIONADOS**

##### **L02AB PROGESTÁGENOS**

Megestrol  
Medroxiprogesterona

##### **L02AE ANÁLOGOS DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS.**

Buserelina, acetato  
Goserelina  
Leuprorelina, acetato  
Triptorelina  
Histrelina

#### **L02B: ANTAGONISTAS HORMONALES Y AGENTES RELACIONADOS**

##### **L02BA ANTIESTRÓGENOS**

Tamoxifeno  
Toremifeno  
Fulvestrant

##### **L02BB ANTIANDRÓGENOS**

Bicalutamida  
Flutamida

##### **L02BG INHIBIDORES ENZIMÁTICOS**

Anastrozol  
Letrozol  
Exemestano

##### **L02BX OTRAS HORMONAS ANTAGONISTAS Y AGENTES RELACIONADOS**

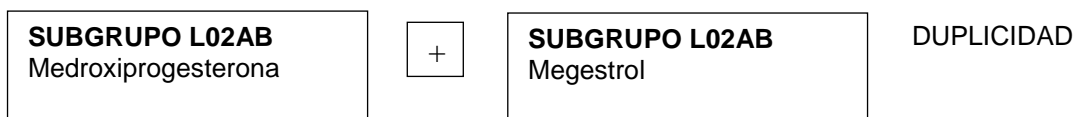
Abiraterona  
Degarelix (no visible ni prescribable)  
Enzalutamida

## 1. Análisis de duplicidad terapéutica a nivel 4 de la ATC

### L02AB: HORMONAS Y DERIVADOS: PROGESTÁGENOS

Los progestágenos (L02AB) se emplean para el tratamiento del carcinoma de mama y de endometrio hormonodependiente, y carcinoma avanzado de riñón. Además, el megestrol se emplea para el tratar el síndrome de caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada y en enfermos de SIDA.

El megestrol y la medroxiprogesterona tienen mecanismos de acción similares. Cabe esperar que la combinación de ambos sea duplicidad terapéutica, ya que el megestrol cubre todas las indicaciones de la medroxiprogesterona. Lo correcto sería, al pautar el megestrol en un paciente tratado con medroxiprogesterona, retirar ésta:

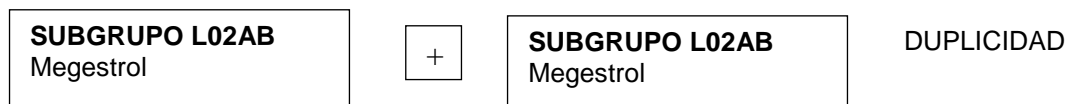


Pasando a analizar si dos presentaciones de diferentes dosis del mismo principio activo se pueden combinar o no, empezamos indicando las diferentes presentaciones farmacéuticas que existen vía oral, que son:

Medroxiprogesterona 500 mg 30 comprimidos  
Medroxiprogesterona 250 mg 60 comprimidos  
Medroxiprogesterona 100 mg 40 comprimidos

Según ficha técnica la dosis recomendada de medroxiprogesterona vía oral en cáncer de endometrio y riñón es de 100 mg a 600 mg. Si por ejemplo se prescribe una dosis de 600 mg será necesario combinar medroxiprogesterona de 500 mg con medroxiprogesterona de 100 mg. Por tanto, en estos casos se requiere la asociación de diferentes presentaciones farmacéuticas, y no se considera duplicidad.

Por otra parte el megestrol presenta varias presentaciones que se ajustan adecuadamente a la posología recomendada según ficha técnica. Se indicará aquella que mejor se ajuste a la prescripción, por lo que se considera que prescribir varias presentaciones del mismo principio activo y con diferente dosis no tendría ningún sentido.



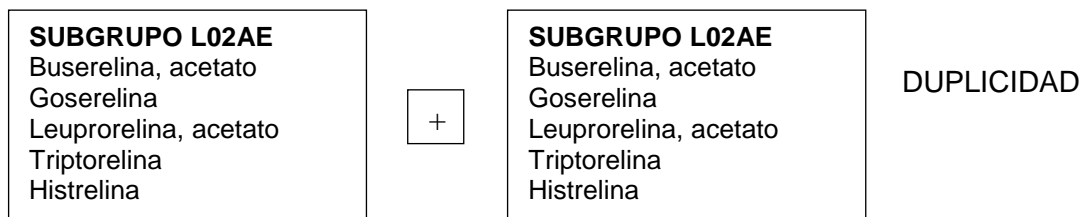
## **L02AE: ANÁLOGOS DE HORMONAS LIBERADORAS DE GONADOTROPINAS**

Los análogos de las hormonas liberadoras de gonadotropinas (L02AE) están indicados en el tratamiento del carcinoma de próstata andrógeno dependiente avanzado en varones excepto en casos de orquiectomía bilateral, y en el tratamiento complementario para la inducción a la ovulación en infertilidad femenina. Además, también están indicados, para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, en endometriosis, en fibroma y mioma uterino y en el tratamiento de la pubertad precoz.

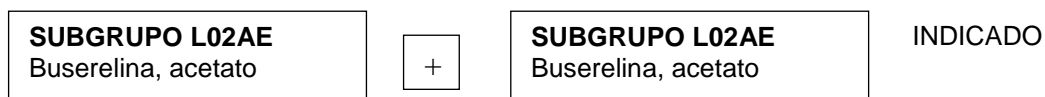
La indicación de cada uno de los principios activos de este grupo según ficha técnica es la siguiente:

- Buserelina: Carcinoma prostático e infertilidad femenina.
- Goserelina: Carcinoma prostático e infertilidad femenina. Carcinoma de mama en pacientes pre y postmenopáusicas, endometriosis y fibromas uterinos.
- Leuprorelina: Carcinoma prostático e infertilidad femenina. Endometriosis y fibromas uterinos, y pubertad precoz.
- Triptorelina: Carcinoma prostático e infertilidad femenina. Endometriosis y fibromas y miomas uterinos, y pubertad precoz.
- Histrelina: Tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

La asociación de dos principios activos distintos de este subgrupo se considera duplicidad puesto que sus indicaciones y mecanismos de acción son análogos.



El tratamiento con buserelina es secuencial, durante los primeros siete días se administra en inyectables, y a partir del octavo se cambia a spray nasal o implantes. Por tanto, no se considera duplicidad durante la primera semana para permitir la prescripción simultánea de varias formas farmacéuticas.



Goserelina, leuprorelina y triptorelina tienen presentaciones farmacéuticas que se ajustan adecuadamente a la posología recomendada según ficha técnica. Se prescribirá aquella que mejor se ajuste a la prescripción.

<b>SUBGRUPO L02AE</b> Goserelina	+	<b>SUBGRUPO L02AE</b> Goserelina	DUPLICIDAD
<b>SUBGRUPO L02AE</b> Leuprorelina, acetato	+	<b>SUBGRUPO L02AE</b> Leuprorelina, acetato	DUPLICIDAD
<b>SUBGRUPO L02AE</b> Triptorelina	+	<b>SUBGRUPO L02AE</b> Triptorelina	DUPLICIDAD
<b>SUBGRUPO L02AE</b> Histrelina	+	<b>SUBGRUPO L02AE</b> Histrelina	DUPLICIDAD

### L02BA: ANTIESTRÓGENOS

Los fármacos antiestrogénicos (L02BA) están indicados para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastático en mujeres postmenopáusicas y con receptor estrogénico positivo.

La administración de cualquiera de los principios activos del subgrupo L02BA combinados entre sí se considera duplicidad, ya que todos ellos se encargan de antagonizar la actividad estrogénica.

<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno Toremifeno Fulvestrant	+	<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno Toremifeno Fulvestrant	DUPLICIDAD
--	---	--	------------

El tamoxifeno presenta varias presentaciones que se ajustan adecuadamente a la posología recomendada según ficha técnica. Se indicará aquella que mejor se ajuste a la prescripción.

<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno	+	<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno	DUPLICIDAD
-------------------------------------	---	-------------------------------------	------------

En cuanto al toremifeno tiene presentaciones de 60 mg de 30 y 100 comprimidos. Intentar asociar conjuntamente dichas presentaciones o de sus marcas comerciales se consideraría duplicidad.

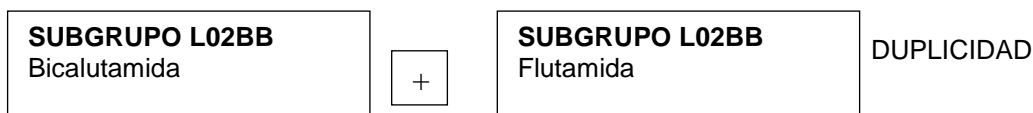
<b>SUBGRUPO L02BA</b> Toremifeno	+	<b>SUBGRUPO L02BA</b> Toremifeno	DUPLICIDAD
-------------------------------------	---	-------------------------------------	------------

En el caso del fulvestrant sólo existe un producto comercializado, y por tanto, su asociación se considera duplicidad.

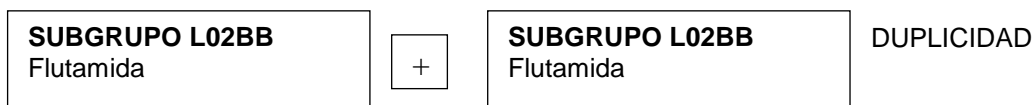
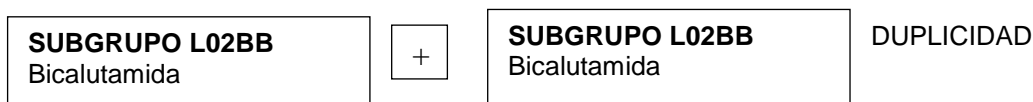


### **L02BB: ANTIANDRÓGENOS**

Los antiandrógenos (L02BB) están indicados en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, solos o junto con análogos de hormonas liberadoras de gonadotrofinas. Todos ellos tienen la misma indicación y mecanismo de acción, por tanto, la combinación entre ellos se considera en principio como duplicidad terapéutica.



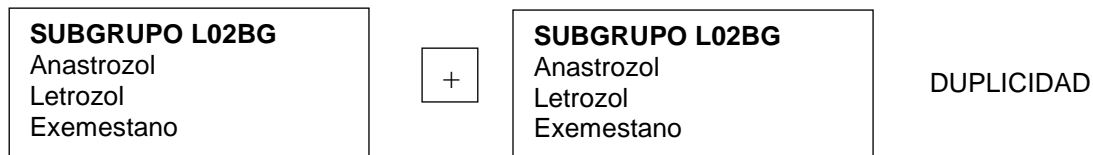
La bicalutamida y la flutamida tienen presentaciones que se ajustan adecuadamente a la posología recomendada según ficha técnica. Se prescribirá aquella presentación que mejor se ajuste a la prescripción, considerando por tanto duplicidad terapéutica la posible combinación entre ellas.



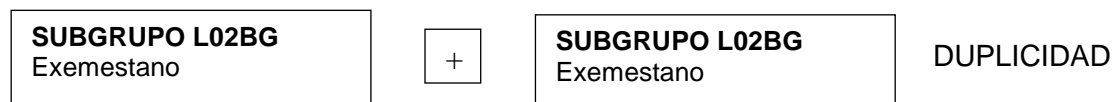
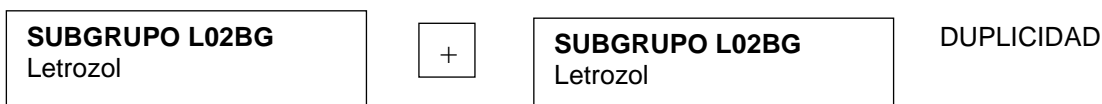
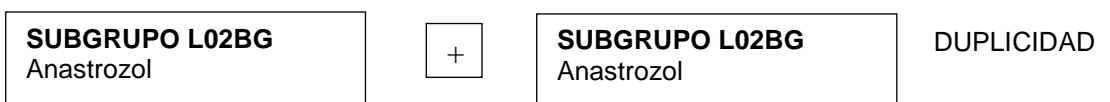
### **L02BG: ANTAGONISTAS HORMONALES: INHIBIDORES ENZIMÁTICOS**

Los inhibidores enzimáticos (L02BG) se emplean en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano con receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas. En el tratamiento adyuvante de continuación del cáncer de mama temprano hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años. En el Tratamiento de primera línea del cáncer de mama avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas. Y en el cáncer de mama avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que haya sido tratada anteriormente con antiestrógenos.

Los fármacos inhibidores de la aromatasa presentan el mismo mecanismo de acción e indicaciones similares. De modo que la administración conjunta de alguno de ellos supone duplicidad terapéutica.

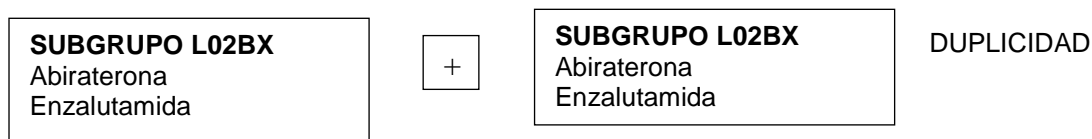


El anastrozol, letrozol y el exemestano poseen una única presentación farmacéutica con diferentes productos, como la pauta recomendada en ficha técnica es de 1 comprimido una vez al día en todos los casos, la combinación de las distintas marcas comerciales de la misma presentación se considera duplicidad.



### **L02BX OTRAS HORMONAS ANTAGONISTAS Y AGENTES RELACIONADOS**

La abiraterona y la enzalutamida se emplean para tratar el cáncer de próstata (una glándula del aparato reproductor masculino) en los varones adultos. Además se emplean cuando el cáncer es metastásico y cuando la castración terapéutica (inhibición de la producción de hormonas masculinas en el organismo) y los tratamientos contra el cáncer basados en docetaxel no han dado resultado o han dejado de ser eficaces. Dado que ambos principios activos presentan la misma indicación, su asociación se considera duplicidad.



## 2. Análisis de duplicidad terapéutica a nivel 3 de la ATC

Tanto los progestágenos (L02AB) como los análogos de las hormonas liberadoras de gonadotrofinas (L02AE) se emplean para el tratamiento del cáncer de mama y de endometrio. No se considera duplicidad puesto que es habitual prescribir progestágenos con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas. Por ejemplo, sería necesario prescribir megestrol para el tratamiento de la caquexia-anorexia y goserelina para el tratamiento de cáncer de próstata. Por otro lado, en pacientes con cáncer de endometrio, es habitual administrar un progestágeno para el cáncer de endometrio y emplear un análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas para frenar la actividad del ovario y preservar la fertilidad.

<b>SUBGRUPO L02AB</b> Medroxiprogesterona Megestrol	+	<b>SUBGRUPO L02AE</b> Buserelina, acetato Goserelina Leuprorelina, acetato Triptorelina	INDICADO
---	---	---	----------

La asociación del antiandrógenos (L02BB) junto con antiestrógenos (L02BA) o inhibidores de la aromatasa (L02BG) no estaría indicada, puesto que las indicaciones son opuestas. Mientras que los antiandrógenos están indicados en el cáncer de próstata, los antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa están indicados en el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas y con receptor estrogénico positivo. A pesar de que esta situación es poco frecuente, podría darse el caso en que se emplee bicatulamida para el tratamiento de cáncer de próstata junto con tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama.

<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno Toremifeno Fulvestrant	+	<b>SUBGRUPO L02BB</b> Flutamida Bicalutamida	NO INDICADO
<b>SUBGRUPO L02BB</b> Bicalutamida Flutamida	+	<b>SUBGRUPO L02BG</b> Anastrozol Letrozol Exemestano	NO INDICADO

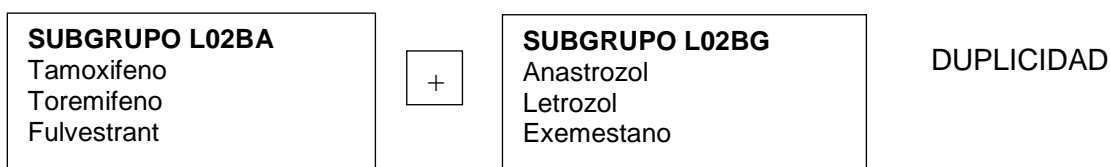
El uso combinado de tamoxifeno (L02BA) e inhibidores de la aromatasa (L02BG) en cáncer de mama con tumores con receptores hormonales positivos parece dar una mejor respuesta. Una vez finalizada la quimioterapia, se realizará tratamiento secuencial con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa o bien inhibidores de la aromatasa de inicio o después de 2 o 3 años de tamoxifeno hasta cinco años (Oncología de mama Actualización 2008).

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

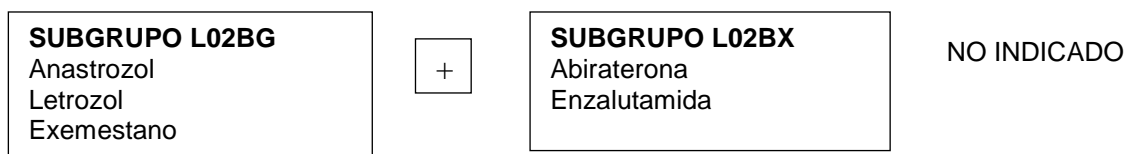
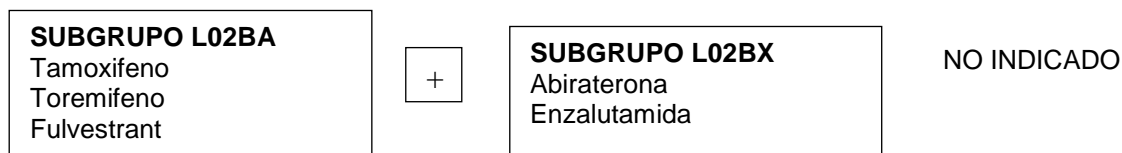
Por tanto, la prescripción simultánea de tamoxifeno con inhibidores de la aromatasa no está justificada, ya que el tratamiento con tamoxifeno es de unos 2 años y se hace antes de comenzar con los inhibidores del aromatasa. Podría ocurrir que coincida el final de uno con el inicio de otro, pero en cualquier caso NO sería recomendable para evitar PRMs.

En cuanto al toremifeno, no se han encontrado estudios que demuestren la ventaja de la asociación con exemestano, letrozol y anastrozol frente al toremifeno solo, por otra parte en la práctica clínica es de elección el tamoxifeno frente al toremifeno, por lo que tampoco estaría justificada la combinación.

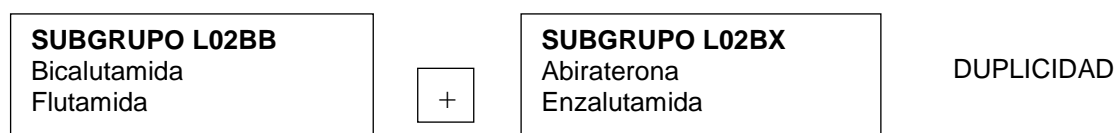
Tampoco está indicada la asociación de fulvestrant con inhibidores de la aromatasa según se indica en la ficha técnica.



La asociación de abiraterona o enzalutamida (L02BX) junto con antiestrógenos (L02BA) o inhibidores de la aromatasa (L02BG) no estaría indicado, puesto que las indicaciones son opuestas. Mientras que la abiraterona y enzalutamida están indicadas en el cáncer de próstata, los antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa están indicados en el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas y con receptor estrogénico positivo.



La asociación de abiraterona o enzalutamida (L02BX) junto con antiandrógenos (L02BB) se considera duplicidad puesto que ambos comparten indicaciones (cáncer de próstata).





### 3. Análisis de duplicidad terapéutica a nivel 2 de la ATC

La asociación de progestágenos (L02AB) con antiestrógenos (L02BA) y con inhibidores de la aromatasa (L02BG) es posible en el caso de tratar a una paciente con cáncer de mama y que además padece caquexia grave. En ese caso, se administraría el antiestrógeno o inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de cáncer de mama (más efectivo que los progestágenos) y el progestágeno se administraría para la caquexia (más efectivo que el antianorexico ciproheptadina), aunque se tendrá que tener en cuenta que al combinarlos tanto el antiestrógeno como el inhibidor de la aromatasa reducirá su efectividad.

<b>SUBGRUPO L02AB</b> Medroxiprogesterona Megestrol	+	<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno Toremifeno Fulvestrant	INDICADA
<b>SUBGRUPO L02AB</b> Medroxiprogesterona Megestrol	+	<b>SUBGRUPO L02BG</b> Anastrozol Letrozol Exemestano	INDICADA

Los progestágenos (L02AB) junto con los antiandrógenos (grupo L02BB) y la abiraterona y enzalutamida (L02BX) tienen indicaciones diferentes. Mientras los progestágenos se emplean para el tratamiento del cáncer de mama, de endometrio, cáncer avanzado de riñón, y caquexia-anorexia, los antiandrógenos y la abiraterona y enzalutamida están indicados en el cáncer de próstata, por lo que es obvio que se trata una indicación u otra. Se permitirá la asociación entre megestrol con los fármacos de los subgrupos L02BB y L02BX siempre que el megestrol se utilice para la indicación de caquexia-anorexia.

<b>SUBGRUPO L02AB</b> Medroxiprogesterona Megestrol	+	<b>SUBGRUPO L02BB</b> Flutamida Bicalutamida	NO INDICADO
<b>SUBGRUPO L02AB</b> Medroxiprogesterona Megestrol	+	<b>SUBGRUPO L02BX</b> Abiraterona Enzalutamida	NO INDICADO

En cuanto a la combinación del subgrupo L02AE con el subgrupo L02BA solo estaría indicada el caso del tamoxifeno. La combinación de toremifeno con un análogo de gonadotropina (L02AE) no se da en la práctica clínica ya que la efectividad del tamoxifeno es mayor, y éste es el que se utiliza. En cuanto a la combinación con fulvestrant no está indicada la asociación por no haber experiencia.

<b>SUBGRUPO L02AE</b> Buserelina, acetato Goserelina Leuprorelina, acetato Triptorelina	+	<b>SUBGRUPO L02BA</b> Tamoxifeno	INDICADO
<b>SUBGRUPO L02AE</b> Buserelina, acetato Goserelina Leuprorelina, acetato Triptorelina	+	<b>SUBGRUPO L02BA</b> Toremifeno Fulvestrant	NO INDICADO

La combinación de los análogos de gonadotropina (L02AE) con los inhibidores de la aromataasa (L02BG) no es duplicidad. En la práctica clínica se emplean análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (L02AE) para preservar la fertilidad en pacientes que se vayan a someter a quimioterapia, para que afecte lo menos posible a la función ovárica.

<b>SUBGRUPO L02AE</b> Buserelina, acetato Goserelina Leuprorelina, acetato Triptorelina	+	<b>SUBGRUPO L02BG</b> Anastrozol Letrozol Exemestano	INDICADO
---	---	---	----------

Cuando un paciente es tratado con análogos de la LHRH (L02AE) antes de que se produzca reducción de los niveles de testosterona, al inicio del tratamiento, los niveles de testosterona se elevan durante un periodo corto de tiempo. Eso se conoce como "exacerbación". Para reducir la exacerbación, se suelen emplear antiandrógenos (L02BB) algunas semanas antes de comenzar el tratamiento con los análogos de la LHRH (L02BE). Incluso en la ficha técnica del medicamento recomienda la administración previa de un antiandrógeno o abiraterona antes de empezar el tratamiento con análogos de gonadotropinas e incluso continuar en paralelo durante un cierto tiempo.

Tanto la abiraterona como la enzalutamida no impiden que los testículos produzcan testosterona, por tanto, en aquellos hombres cuyos testículos no fueron extirpados requieren continuar bajo tratamiento con agonistas (o antagonistas) de la LHRH. Por tanto, no se considera duplicidad la asociación de un principio activo del grupo L02AE y del subgrupo L02BX.

Por tanto, la asociación de principios activos del subgrupo L02AE con principios activos del subgrupo L02BB y L02BX no se consideran duplicidad.

<b>SUBGRUPO L02AE</b> Buserelina, acetato Goserelina Leuprorelina, acetato Triptorelina	+	<b>SUBGRUPO L02BB</b> Flutamida Bicalutamida	INDICADO
<b>SUBGRUPO L02AE</b> Buserelina, acetato Goserelina Leuprorelina, acetato Triptorelina	+	<b>SUBGRUPO L02BX</b> Abiraterona Enzalutamida	INDICADO

**Revisión:**

Revisado por D. Alfredo Sánchez Hernández. Jefe de Sección de Oncología del Hospital de Día del Hospital Provincial de Castellón. Fecha: 07/07/2014

Revisado por D<sup>a</sup>. Rocío Díaz San Juan, facultativo especialista del Servicio de Ginecología del Hospital General Universitario de Castellón. Fecha: 09/09/2014.

Revisado por D. Enrique Cuñat Albert, Facultativo especialista del Servicio de Urología del Hospital General Universitario de Castellón. Fecha: 27/06/2014.

Validado por la Comisión de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (CURM) del Departamento de Salud de Castellón. Última revisión: 21/10/2014.