



## NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2012 (I)

**Laura Diego, Laia Robert**

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

### Introducció

Aquest *Butlletí* és el primer dels dos números que es publiquen anualment sobre una selecció dels nous medicaments recentment comercialitzats en el nostre entorn i que té com a objectiu presentar de forma sintètica l'evidència disponible i el seu potencial posicionament dins la terapèutica amb la caracterització de quins pacients es poden beneficiar més del tractament amb aquests medicaments.

Per a aquest *Butlletí* hem seleccionat quatre medicaments comercialitzats des de finals de 2011 fins a l'estiu de 2012: l'**asenapina**, un nou antipsicòtic per al trastorn bipolar similar a l'olanzapina; el **belimumab**, el primer agent biològic aprovat per al tractament del lupus eritematós sistèmic; la **prucaloprida**, un medicament procinètic que s'ha autoritzat exclusivament per al maneig del restrenyiment crònic en dones, i finalment el **tapentadol**, un nou analgèsic opiàtic desenvolupat a Europa després de 25 anys.

Les revisions no són exhaustives, sinó que segueixen la mateixa estructura que els números anteriors, amb una breu introducció de les principals característiques del medicament, una síntesi dels resultats dels assaigs clínics més rellevants, el perfil de seguretat i el possible lloc en la terapèutica.

Finalment, cal recordar la importància de notificar les sospites de reaccions adverses que, especialment en els nous medicaments, constitueixen una font d'informació essencial per configurar el perfil de seguretat dels medicaments fora dels contextos dels assaigs clínics.

### Asenapina

**Nom comercial:**  Sycrest®

**Laboratori:** Lundbeck España

**Acció farmacològica:** antipsicòtic


**Presentacions:**

- Sycrest® 5 mg 60 comprimits sublinguals **PVP:** 156,32 €
- Sycrest® 10 mg 60 comprimits sublinguals **PVP:** 156,32 €

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica, visat d'inspecció en persones majors de 75 anys

**Grup terapèutic:** N05AH Antipsicòtics: diazepines, oxazepines, tiazepines i oxepines

**Indicació aprovada:** tractament dels episodis maníacs de moderats a greus, associats al trastorn bipolar I en adults

L'asenapina ( Sycrest®) és un nou antipsicòtic de segona generació similar a la clozapina o l'olanzapina, l'acció de la qual està mitjançada majoritàriament a través de l'activitat antagonista sobre els receptors D2 i 5-HT2A; aquest fàrmac ha estat aprovat a Europa per al tractament en adults dels episodis maníacs de moderats a greus associats al trastorn bipolar I.<sup>1</sup> A més d'aquesta indicació, als EUA, la FDA l'ha aprovat també per al tractament agut de l'esquizofrènia.<sup>2</sup>

L'asenapina (ASNP) s'administra de forma sublingual; en monoteràpia, la dosi recomanada és de 5-10 mg/12 h i en teràpia combinada, es recomana iniciar el tractament amb 5 mg/12 h i incrementar fins a 10 mg quan sigui necessari.<sup>1</sup> El seu ús està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica greu ja que s'ha observat un increment de les concentracions d'ASNP en aquesta població.<sup>3</sup>

### Eficàcia clínica

La indicació de l'ASNP en monoteràpia pel maneig del trastorn bipolar es recolza en tres assaigs clínics.<sup>(4-6)</sup> Els dos primers, de disseny similar, van ser alea-

toritzats, de cegament doble i van incloure 976 pacients amb trastorn bipolar I en fase maníaca o episodi mixt (valor en l'escala "Young Mania Rating Scale" (YMRS)  $\geq 20$ ).

Després del període de preinclusió, on es van suspendre les medicacions psiquiàtriques (excepte les benzodiazepines, els hipnòtics i els fàrmacs per als símptomes extrapiramidals), els pacients van ser aleatoritzats per rebre ASNP 5-10 mg/12 h (n = 379), olanzapina 2-20 mg/dia (n = 395) o placebo (n = 202). La variable principal d'eficàcia va ser el canvi respecte del valor basal en la YMRS en el dia 21 de tractament; en ambdós estudis, la reducció en la YMRS aconseguida en el grup de l'ASNP va ser significativament superior a la del placebo (-11,5 i -10,8 ( $p < 0,05$ ) per a l'ASNP; -14,6 i -12,6 ( $p < 0,05$ ) per a l'olanzapina, i -7,8 i -5,5 per al placebo, en el primer i segon estudis respectivament). Tot i que les reduccions observades amb l'olanzapina van ser numèricament superiors, els estudis no van tenir poder estadístic suficient per detectar diferències entre els dos fàrmacs.<sup>7</sup>

No obstant això, l'ASNP es va comparar amb l'olanzapina en un tercer estudi d'extensió, amb cegament doble i no inferioritat (n = 504) en què les reduccions observades de la YMRS en el dia 84 van ser similars: -24,4 per a l'ASNP i -23,9 per a l'olanzapina;<sup>4</sup> contràriament, una metanàlisi amb 68 estudis en pacients amb mania aguda conclou que l'ASNP és més efectiva que el placebo però menys que l'olanzapina.<sup>8</sup>

## Perfil de seguretat

L'ASNP presenta un perfil de seguretat comparable amb el dels fàrmacs antipsicòtics;<sup>3</sup> els efectes adversos més freqüentment notificats han estat somnolència, ansietat i, en menor mesura, augment de pes, increment de la gana, distonia, acatisia, discinèsia, parkinsonisme, sedació, mareigs, angoixa, hipoestèsia oral, increment de les concentracions d'alanina-aminotransferasa, rigidesa muscular i fatiga.<sup>4-6</sup>

L'ASNP pot provocar hipotensió ortostàtica i síncope, i encara que no hi ha estudis en població geriàtrica, es recomana precaució en usar-la,<sup>9</sup> a més no es recomana administrar-la en pacients amb demència.<sup>10</sup>

En comparació amb l'olanzapina, sembla que l'ASNP pot tenir un perfil d'efectes adversos cardíacs i metabòlics més favorable. Tot i que no s'han observat increments clínicament rellevants del segment QT, cal considerar aquest possible risc en pacients amb malaltia cardiovascular, història familiar d'increment del segment QT o en tractament amb altres fàrmacs que també puguin incrementar-lo.<sup>3, 11</sup> En relació amb els efectes metabòlics, malgrat que la incidència d'increment de prolactina, augment de pes i síndrome metabòlica sembla que pot ser menor per l'ASNP que per l'olanzapina, es recomana fer un seguiment estricte del pes i controlar els valors de glucèmia periòdicament ja que s'han presentat casos de diabetis o exacerbacions de diabetis ja existents.<sup>2, 3</sup>

Les interaccions més rellevants que presenta l'ASNP estan relacionades amb els fàrmacs antihipertensius (ja que poden potenciar el risc d'hipotensió ortostàtica), la fluvoxamina, la levodopa i altres agonistes dopaminèrgics. L'administració conjunta amb aliments i begudes pot reduir-ne l'absorció, per tant recomanem esperar 10 minuts després de l'administració abans de menjar o beure.<sup>3, 10</sup>

La possibilitat d'intent de suïcidi és inherent al mateix trastorn bipolar, per la qual cosa el tractament dels pacients d'alt risc ha de ser supervisat estretament.

## Lloc en la terapèutica

El trastorn bipolar és una malaltia que es caracteritza per períodes d'elevació patològica de l'humor i períodes depressius i si no és tractada, s'associa a una morbiditat i mortalitat considerable. El trastorn bipolar de tipus I es caracteritza per la presència d'episodis de mania sostinguda i sovint es desenvolupen també episodis depressius.<sup>12</sup>

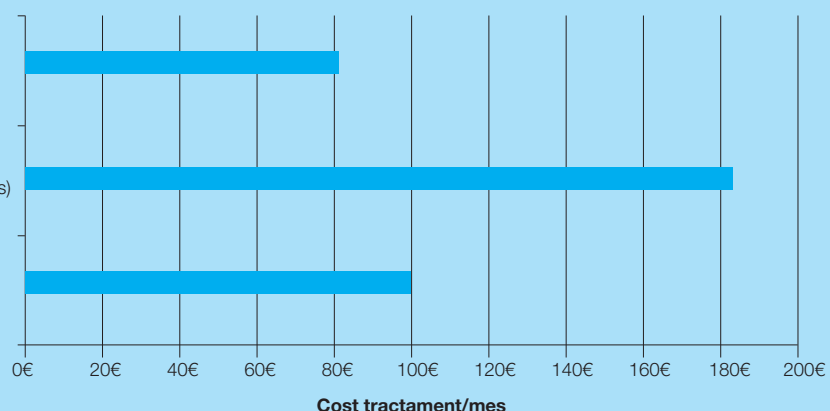
## Cost del tractament

### Medicament

**Olanzapina Flas**  
(Kern® 10 mg, 56 comprimits)

**Asenapina**  
(Sycrest® 5 i 10 mg, 60 comprimits)

**Aripiprazol**  
(Abilify® 15 mg, 28 comprimits)



Font de les dades: Bot Plus Web, amb data 23 de juliol de 2012.

L'ASNP és un nou antipsicòtic similar a l'olanzapina que en monoteràpia ha demostrat una eficàcia superior a placebo en la reducció dels símptomes maníacs. Un estudi d'extensió apunta que l'ASNP té una eficàcia i un perfil de seguretat a curt termini similar a olanzapina, no obstant això, els resultats d'algunes comparacions indirectes amb altres fàrmacs antipsicòtics de segona generació són contradictoris.<sup>7</sup> L'ASNP podria presentar un perfil de seguretat més favorable que el d'altres antipsicòtics quant a prolongació de l'ona QT, hiperprolactinèmia i l'augment de pes, però podria provocar més sedació i símptomes extrapiramidals.<sup>3,10</sup>

L'ASNP es presenta per tant com una alternativa més dins de l'arsenal terapèutic per al tractament del trastorn bipolar I, tot i que amb una experiència d'ús limitada i un cost més elevat que altres alternatives terapèutiques disponibles. En aquesta línia, algunes de les recomanacions emeses des d'organitzacions independents del Regne Unit o Austràlia consideren que l'ASNP té un perfil d'eficàcia i seguretat similar a l'olanzapina i que no presenta avantatges respecte d'aquesta, és a dir, la consideren un antipsicòtic més per al maneig del trastorn bipolar.<sup>3,7,9,10</sup>

## Bibliografia

1. Sycrest. European Public Assessment Report [Internet]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001177/WC500096898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001177/WC500096898.pdf) [citad el 8 de juny de 2012]
2. Cruz N, Viesta E. Asenapine: A new focus on the treatment of mania. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4(2):101-8
3. RADAR Review: Asenapine for schizophrenia or bipolar I disorder (acute mania or maintenance) [Internet]. Disponible a: [http://www.nps.org.au/health\\_professionals/publications/nps\\_radar/2011/december\\_2011/asenapine?utm\\_source=radar&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=11\\_12\\_01](http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2011/december_2011/asenapine?utm_source=radar&utm_medium=email&utm_campaign=11_12_01) [citad el 8 de juny de 2012]
4. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord.* 2009 dic;11(8):815-26
5. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord.* 2010 abr;122(1-2):27-38
6. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord.* 2009 nov;11(7):673-86
7. Asenapine. Scottish Medicines Consortium. NHS. Scotland [Internet]. Disponible a: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/asenapine\\_Sycrest\\_FINAL\\_February\\_2012\\_for\\_website\\_amended\\_080312.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/asenapine_Sycrest_FINAL_February_2012_for_website_amended_080312.pdf) [citad el 8 de juny de 2012]
8. [blacktriangledown]Asenapine for bipolar I disorder? *Drug Ther Bull.* 2012 jun;50(6):69-72
9. Michael D Jibson. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2012
10. Asenapina. Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital San Pedro (01/03/2012) [Internet]. Disponible a: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp\\_abc.htm#A](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#A) [citad el 8 de juny de 2012]
11. Chapel S, Huttmacher MM, Haig G, Bockbrader H, de Greef R, Preskorn SH, et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. *J Clin Pharmacol.* 2009 nov;49(11):1297-308
12. Robert M Post. Bipolar disorder in adults: Maintenance treatment. In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2012

## Belimumab

**Nom comercial:** ▲Benlysta®

**Laboratori:** Glaxo Smithkline

**Acció farmacològica:** anticòs monoclonal humà de IgG1λ

**Presentacions:**

- Benlysta® 120 mg pols concentrat per a solució per a perfusió  
**PVP: 151,35 €**
- Benlysta® 400 mg pols concentrat per a solució per a perfusió  
**PVP: 503,51 €**

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica, ús hospitalari

**Grup terapèutic:** L04AA Immunosupressors selectius

**Indicacions aprovades:** tractament adjuvant en pacients adults amb lupus eritematós sistèmic (LES) actiu, amb anticossos positius, amb un alt grau d'activitat de la malaltia (p. ex: anti-ADNdc positiu i baix nivell de complement), tot i el tractament estàndard

La patogènesi del lupus eritematós sistèmic (LES) implica l'activació de les cèl·lules T i B, i unes altes concentracions de determinades citocines. El belimumab (▲Benlysta®) és el primer agent biològic aprovat per al tractament del LES; es tracta d'un anticòs monoclonal humanitzat que s'uneix al receptor de la proteïna estimuladora dels limfòcits B i n'inhibeix l'activitat biològica.<sup>1,2</sup>

El belimumab s'administra en perfusió d'una hora a una dosi de 10 mg/kg els dies 0, 14 i 28, i després cada 4 setmanes; es recomana administrar prèviament un antihistamínic i/o un antipirètic pel risc d'hipersensibilitat i de reaccions derivades de la perfusió i monitorar el pacient durant les primeres hores, almenys durant les 2 primeres administracions. En el cas de no observar millora en el control de la malaltia després d'un període de 6 mesos, cal valorar la interrupció del tractament. No es recomana usar-lo en gent gran i fer-ho amb precaució quan s'administra a pacients amb insuficiència renal greu, ja que no hi ha dades sobre la seva utilització en aquesta població.<sup>2</sup>

## Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat del belimumab es basen en els estudis BLISS-52 i BLISS-76, dos assaigs clínics amb cegament doble, aleatoritzats i amb un disseny idèntic però realitzats en diferents localitzacions geogràfiques;<sup>3,4</sup> ambdós estudis van comparar l'eficàcia d'afegir belimumab (1 mg/kg o 10 mg/kg) o placebo al tractament estàndard en un total de 1.648 pacients amb LES activa (≥ 6 SELENA-SLEDAI), seropositius i en tractament farmacològic estable.

La variable primària d'eficàcia va ser la taxa de resposta al tractament a la setmana 52, que es va mesurar com el canvi respecte del valor basal en 3 escales validades del LES (SELENA-SLEDAI, BILAG i PGA). En l'estudi BLISS-52, la taxa de responedors a la setmana 52 va ser significativament superior en els pacients que van rebre belimumab: 51% belimumab 1 mg/kg, odds ratio [OR] 1,55 IC 95% 1,1-2,19; 58% belimumab 10 mg/kg, OR 1,83 IC 95% 1,3-2,59; 44% placebo.<sup>3</sup>

Contràriament, la magnitud de l'efecte en l'estudi BLISS-76 va ser menor, ja que la taxa de responedors va ser superior a la del placebo amb la dosi alta mentre que no es van trobar diferències estadísticament significatives amb la dosi baixa: 43% belimumab 10mg/kg, 41% belimumab 1mg/kg en front del 34% amb placebo (p=0,10 i p=0,021, respectivament).<sup>4</sup>

Els resultats de l'anàlisi combinada dels dos assaigs clínics van confirmar la superioritat del belimumab en front del placebo –tant en les variables primàries com en les secundàries– i evidencien que afegir

belimumab al tractament estàndard millora de forma modesta l'activitat de les lesions musculoesquelètiques i mucocutànies, i estabilitza les manifestacions immunològiques, renals i hemàtiques.<sup>5,6</sup>

L'anàlisi de subgrups suggereix que els pacients amb una alta activitat de la malaltia (anti-ADNdc positiu i baix nivell de complement) són els que es beneficien més del tractament;<sup>7,8</sup> contràriament, l'eficàcia de belimumab en les poblacions d'origen afroamericà no és del tot convincent, de moment.<sup>8</sup>

## Perfil de seguretat

En els assaigs clínics, el belimumab va ser ben tolerat en general i no es van observar diferències en la incidència d'efectes adversos greus entre ambdós grups –tret de les infeccions, que van ser lleugerament superiors en el grup de belimumab. La cefalea, les infeccions del tracte respiratori i urinari, l'artràlgia i la diarrea van ser els efectes adversos més freqüentment notificats.<sup>2</sup> Tot i que es disposa d'un estudi d'extensió a 4 anys que suggereix que belimumab afegit a la teràpia estàndard podria tenir un perfil de seguretat a llarg termini acceptable, aquest estudi té la limitació de no comptar amb un grup control.<sup>9</sup> Com que es tracta d'un medicament biològic, els efectes adversos que en aquest moment preocupen més són les infeccions, les reaccions a la infusió i el potencial desenvolupament de tumors.<sup>10</sup>

El belimumab no s'ha estudiat en pacients amb nefropatia lúpica –amb afectació de l'SNC– ni en pacients amb tractament concomitant amb altres agents biològics, per això no es recomana usar-lo en aquestes poblacions. Encara que no s'han detectat interaccions clínicament rellevants, sembla que el belimumab pot interferir amb les vacunacions per la qual cosa no s'han d'administrar vacunes vives durant el tractament o en els 30 dies anteriors a l'inici del tractament amb belimumab.<sup>2</sup>

## Lloc en la terapèutica

El LES és una malaltia crònica autoimmunitària i multisistèmica d'etiologia desconeguda, que presenta una gran varietat de manifestacions clíniques; els principals òrgans afectats són la pell, les articulacions, els ronyons, els pulmons i el sistema nerviós motiu pel qual el maneig terapèutic és complex. Els tractaments tradicionalment emprats inclouen AINE, corticosteroides, antipalúdics, immunosuppressors i, més recentment, medicaments biològics com ara el rituximab (encara que no té la indicació aprovada).<sup>1,11</sup>

L'autorització del belimumab suposa la comercialització del primer medicament biològic amb indicació aprovada per al tractament del LES. Els estudis disponibles fins ara mostren que afegir belimumab al tractament estàndard millora de forma modesta l'activitat de la malaltia, estabilitza l'empitjorament en les manifestacions d'alguns òrgans i sembla que pot reduir les dosis de corticoides necessàries.

Els beneficis del belimumab s'han mostrat fonamentalment en pacients amb afectació musculoesquelètica i mucocutània, però manca informació sobre el seu paper en l'afectació d'altres òrgans; sembla que els pacients amb alta activitat de la malaltia són els que es poden beneficiar més del tractament –precisament ha estat aprovat usar-lo en aquesta població–, en canvi, l'eficàcia en la població d'origen afroamericà és controvertida. En qualsevol cas, si als 6 mesos de tractament no hi respon, cal valorar interrompre el tractament.

Pel que fa a la seguretat, aquest fàrmac ha estat ben tolerat en els assaigs clínics. Tot i això, hi ha incerteses sobre la seva seguretat a llarg termini, i sobre el risc d'immunosupressió, d'infeccions oportunistes, del desenvolupament de tumors i de reaccions d'hipersensibilitat.

Al Regne Unit, tant el NICE com l'Scottish Medicines Consortium, no recomanen utilitzar el belimumab dins del NHS ja que no el consideren un medicament cost-efectiu.<sup>10,12</sup> En el nostre entorn, aquest fàrmac està essent avaluat dins el Programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament dels Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (PASF-TAC) del CatSalut. En aquest sentit, tenint en compte la modesta eficàcia observada, les reserves sobre la seva seguretat i l'elevat cost, semblaria raonable continuar fent servir els tractaments considerats de primera línia.

## Cost

No es compara el cost del belimumab ja que no disposem d'altres medicaments biològics amb indicació aprovada per al tractament del LES.

## Bibliografia

1. Anònim. Systemic lupus erythematosus-an update. *Drug Ther Bull.* 2011;49(7):81-4
2. European Medicines Agency (EMA). Benlysta® European Public Assessment Report. Disponible a [www.ema.eu](http://www.ema.eu) [citat el 17 de juny de 2012]
3. Navarra SV et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721-31
4. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-30
5. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012 [en premsa]
6. Lutalo PM, D'Crux DP. Belimumab for the management of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(7):957-63
7. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168-78
8. Merrill JT, Wallace DJ, Furie RA, et al. Five-year experience with belimumab, a Bly-specific inhibitor, in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum.* 2010;62(Suppl 10):6
9. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012. En premsa
10. Scottish Medicines Consortium. Belimumab. Disponible a [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/775\\_12\\_belimumab\\_Benlysta/belimumab\\_Benlysta](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/775_12_belimumab_Benlysta/belimumab_Benlysta) Accedit 12/07/2012
11. Gómez D, Paladio N, Sunyer B, Catalán A. Tractament del lupus eritematos sistèmic. *BIT* 2012;(5)
12. National Institute for Health and Clinical Evidence. Systemic lupus erythematosus (active) - belimumab: final appraisal determination document. Disponible a <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave25/12/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>. Accedit 12/07/2012

## Prucaloprida

**Nom comercial:** ▲Resolor®

**Laboratori:** Shire-Movetis Nv

**Acció farmacològica:** agonista selectiu del receptor de la serotonina 5-HT<sub>4</sub>

**Presentació:**

- Resolor® 1 mg 28 comprimits recoberts **PVP:** 62,51 €
- Resolor® 2 mg 28 comprimits recoberts **PVP:** 96,16 €

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica, visat d'inspecció

**Grup terapèutic:** M05BX Altres fàrmacs que afecten l'estructura i la mineralització òssia

**Indicació aprovada:** tractament simptomàtic del restrenyiment crònic en dones a les quals els laxants no proporcionen un alleugeriment adequat

La prucaloprida (▲Resolor®) és un nou antagonista altament selectiu i específic del receptor 5HT<sub>4</sub>, estructuralment diferent d'altres procinètics serotoninèrgics, que estimula la motilitat intestinal i colònica. S'ha autoritzat per al tractament simptomàtic del restrenyiment crònic, **exclusivament en dones** en què els medicaments laxants tradicionals han fracassat.<sup>1</sup>

La dosi recomanada és de 2mg/dia en dosi única, no obstant això, en dones de més de 65 anys es recomana administrar una dosi de 1mg/dia i incrementar-la fins a 2mg/dia en cas que sigui necessari. L'efecte de prucaloprida és evident a les 4 setmanes, per tant si després d'aquest temps no ha mostrat benefici, s'hauria de valorar la retirada del fàrmac. El seu ús està contraindicat en les pacients amb insuficiència renal o en els casos en què hi ha perforació o obstrucció del sistema gastrointestinal.<sup>1</sup>

### Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat de la prucaloprida es basen en 3 assaigs clínics pivotals amb cegament doble i aleatoritzats amb un disseny similar comparats amb placebo durant 12 setmanes:<sup>2,3,4</sup> per dur-los a terme es van reclutar 1.927 pacients amb restrenyiment primari (durada mitjana d'uns 20 anys) que no estaven satisfets amb el seu tractament. La variable primària d'eficàcia va ser la proporció de pacients que van aconseguir normalitzar el trànsit intestinal –definit pels criteris Roma III com a  $\geq 3$  deposicions espontànies setmanals– sense haver pres laxants en les 24 hores anteriors. Els pacients van ser aleatòriament triats per rebre la prucaloprida en 2 mg/dia o 4 mg/dia, o el placebo.

En l'anàlisi conjunta dels resultats, el percentatge de pacients que van aconseguir  $\geq 3$  deposicions espontànies/setmana va ser superior amb prucaloprida: 23,6% i 24,7% amb 2 mg/dia i 4 mg/dia, respectivament, en front d'11,3% amb placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>1</sup> Tot i que els resultats van ser estadísticament significatius, cal destacar, però, que el percentatge de pacients que va respondre al tractament va ser relativament baix.<sup>5</sup> No obstant això, aquests estudis presenten algunes limitacions com ara el fet de no haver documentat la utilització prèvia de laxants o el fet de no haver comparat amb els laxants emprats habitualment, motiu pel qual és difícil extreure conclusions definitives. Tot i que la dosi de 4mg va ser també significativament superior a placebo, no va

mostrar un benefici addicional respecte a la dosi de 2mg i va ser pitjor tolerada, motiu pel qual finalment no va ser aprovada.<sup>1</sup>

Un percentatge significativament més alt de pacients va presentar almenys 1 deposició espontània/setmana en el grup de pacients tractats amb prucaloprida 2 mg/dia que en el grup tractat amb el placebo: 43% en front de 24,6% NNT 5,  $p < 0,001$ )<sup>5</sup>.

Com que en els assaigs clínics més del 90% dels pacients reclutats van ser dones, la prucaloprida no ha pogut demostrar el seu benefici en els homes;<sup>5</sup> de fet, sembla que hi pot haver una tendència que els homes requereixin una dosi superior. En aquest sentit, el laboratori ha posat en marxa estudis que confirmin l'eficàcia i la seguretat en aquesta població.<sup>6</sup>

En un assaig clínic realitzat sobre persones  $> 65$  anys, només la dosi d'1 mg/dia va aconseguir la significació estadística, motiu pel qual aquesta és la dosi que s'ha de fer servir en la gent gran.<sup>1,7</sup>

### Perfil de seguretat

La prucaloprida ha estat ben tolerada en general en els assaigs clínics. Els efectes adversos més freqüentment notificats van ser: cefalees, nàusees, diarrea i dolor abdominal –generalment d'intensitat lleu–; es van manifestar a l'inici del tractament i es van resoldre al cap d'uns dies, tot i continuar el tractament. De fet, tret del dia 1 de tractament, la incidència d'efectes adversos va ser similar entre els dos grups.<sup>1</sup>

Cal destacar que, a diferència d'altres medicaments estructuralment relacionats com ara la cisaprida, de moment no s'han observat alteracions de l'ECG que puguin suggerir que la prucaloprida és potencialment arritmogènica. Aquest diferent perfil de seguretat podria estar relacionat amb l'alta especificitat i selectivitat de la molècula pels receptors localitzats al tracte GI. No obstant això, la fitxa tècnica de la prucaloprida recomana administrar-la amb precaució en pacients amb història prèvia d'arítmies o d'isquèmia cardiovascular i en pacients amb malalties greus i clínicament inestables.<sup>1,6</sup>

La prucaloprida presenta un baix perfil d'interaccions. La seva administració pot augmentar les concentracions de ketoconazole (i possiblement de verapamil, ciclosporina i quinidina) i, en canvi, l'eritromicina pot disminuir-les; tot i això, aquestes interaccions no semblarien ser clínicament rellevants. Pel que fa a l'administració concomitant amb altres laxants, la fitxa tècnica no en fa cap recomanació.<sup>1</sup>

### Lloc en la terapèutica

El restrenyiment crònic és habitual, més freqüent en dones que en homes i de prevalença superior amb l'edat.<sup>5</sup> Tot i que l'increment en la ingesta de líquids i fibra, pot ser suficient generalment per corregir-lo, en ocasions pot ser necessària la utilització de laxants. Malgrat que no hi ha estudis que permetin establir la

## Cost del tractament

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP IVA (€)	Pauta recomanada	Preu del tractament (€/mes)
<b>Prucaloprida</b> Resolor®	1 mg 28 comprimits recoberts	62,51	2 mg/dia	103
	2 mg 28 comprimits recoberts	96,16		
<b>Macrogol 3350</b> Movicol®	13,8 g 30 sobres	15,64	1 - 3 sobres/dia	15,64 - 46,92
	<b>Ispagula</b> Plantago Ovata Normon®	3,5 g 30 sobres	3,31	3,5 - 10 g/dia
	3,5 g 500 sobres	42,51		
<b>Bisacodilo</b> Dulcolaxo®	5 mg 30 comprimits recoberts	5,35	5 - 10 mg/dia	5,35 - 10,70

Font de dades: Bot Plus Web, amb data 23 de juliol de 2012.

superioritat d'uns enfront d'altres, els laxants formadors de bol són considerats els d'elecció, mentre que els osmòtics o els estimulants (en monoteràpia o en combinació) es fan servir com a agents de segona línia. Els casos greus poden requerir la utilització de tècniques o intervencions invasives.<sup>5</sup>

La prucaloprida és un nou procinètic autoritzat per al maneig del restrenyiment crònic primari –de moment només en dones– quan el tractament amb els laxants tradicionals ha fracassat; ha demostrat restaurar la funció intestinal normal i augmentar la freqüència de les deposicions setmanals en aproximadament 1 de cada 4 pacients, encara que no s'ha comparat amb les alternatives habitualment emprades. En general ha estat ben tolerada i, a diferència d'altres procinètics, no s'han observat efectes cardíacs adversos, però no es disposa de moment d'estudis a llarg termini.

De moment, el SMC no recomana el seu ús i el NICE recomana restringir-ne la utilització a dones amb les quals hagin fracassat com a mínim 2 laxants –de diferent família, a dosis plenes– durant un temps superior a 6 mesos i en les quals s'estigui valorant la utilització de mesures invasives.<sup>8,9</sup> Mentre no arribin recomanacions locals per a la utilització –atesa la modesta eficàcia i l'elevadíssim cost–, sembla raonable reservar l'ús de la prucaloprida com a alternativa per a casos molt concrets.

## Bibliografia

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Resolor. Disponible a [www.ema.eu](http://www.ema.eu) [citad el 20 de febrer de 2012]
2. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2344-54
3. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation a 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):315-28
4. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.* 2009;58(3):357-65
5. Anònim. What role for prucalopride in constipation? *Drug Ther Bull.* 2011;49(8):93-6
6. Tack J. Prucalopride: a new drug for the treatment of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(4):337-43
7. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):991-8, e255
8. Scottish Medicines consortium. Prucalopride. Disponible a: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/prucalopride\\_Resolor\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_JUNE\\_2011\\_amended\\_050711\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/prucalopride_Resolor_RESUBMISSION_FINAL_JUNE_2011_amended_050711_for_website.pdf). [citad el 25 setembre de 2012]
9. NICE. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. Disponible a <http://www.nice.org.uk> [citad el 12 de juliol de 2012]

## Tapentadol

**Nom comercial:** ▲Palexia®

**Laboratori:** Grünenthal Pharma

**Acció farmacològica:** analgèsic opiaci

**Presentacions:**

- Palexia Retard® 50 mg 60 comprimits d'alliberació prolongada **PVP:** 88,05 €
- Palexia Retard® 150 mg 60 comprimits d'alliberació prolongada **PVP:** 132,07 €
- Palexia Retard® 200 mg 60 comprimits d'alliberació prolongada **PVP:** 153,33 €
- Palexia Retard® 250 mg 60 comprimits d'alliberació prolongada **PVP:** 169,17 €

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica, estupefaent

**Grup terapèutic:** N02AX Altres opiacis

**Indicacions aprovades:** control del dolor crònic intens en adults, que només es pot tractar adequadament amb un analgèsic opiaci

El tapentadol (▲Palexia®) és un nou analgèsic amb un mecanisme d'acció dual: és un agonista del receptor  $\mu$ -opiaci i també és un inhibidor de la recaptació de noradrenalina (NA), fet que incrementa la transmissió monoaminèrgica en la via inhibidora descendent de l'espina dorsal la qual cosa provoca una disminució de la sensació del dolor.<sup>1</sup>

Hi ha autoritzades 2 presentacions de tapentadol: una d'alliberació controlada (AC) indicada en el maneig dolor crònic i una altra d'alliberació immediata que encara no està comercialitzada i que, per tant, no revisarem en aquest *Butlletí*.

El tapentadol AC s'administra per via oral 2 vegades/dia; en els pacients que no reben analgèsics opiacis es recomana iniciar el tractament amb una dosi de 50 mg/12 h, en canvi en els pacients que ja estan prenent opiacis la dosi requerida pot ser superior. Tot i que el tractament s'ha d'individualitzar, s'aconsella incrementar 50 mg cada 3 dies fins a una dosi màxima tolerada de 500 mg/dia; cal ajustar dosi i freqüència d'administració en pacients amb insuficiència hepàtica moderada i no se'n recomana l'ús en pacients amb insuficiència renal o insuficiència hepàtica greus.<sup>2</sup>

L'equivalència de dosi de tapentadol amb la morfina és de 2,5:1 i amb l'oxicodona de 5:1.<sup>3</sup>

## Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat del tapentadol han estat avaluades en 3 assaigs clínics aleatoritzats amb un disseny similar, amb cegament doble, de 12 setmanes de durada en què es va comparar tapentadol AC (100-250 mg/12 h) enfront d'oxicodona AC (20-50

mg/12 h) en gairebé 3.000 pacients amb dolor osteoarticular o lumbàlgia (intensitat  $\geq 5$  en una escala d'11) que no estaven satisfets amb el seu tractament amb analgèsics.<sup>4,5</sup>

La variable primària d'eficàcia va ser el canvi en la intensitat del dolor respecte de la basal a les 12 setmanes; però els resultats d'aquests estudis no van ser consistents i, de fet, un d'ells finalment no s'ha publicat. No obstant això, l'anàlisi conjunta dels resultats mostra una eficàcia del tapentadol similar a la de l'oxicodona en la reducció en l'escala del dolor a la setmana 12: -0,6 IC 95% de -0,8 a -0,39  $p < 0,001$  per a tapentadol AC i -0,3 IC 95% de -0,53 a -0,12;  $p = 0,02$  per a oxicodona AC.<sup>6</sup> Tot i que estadísticament és significativa, la rellevància clínica d'aquesta diferència podria ser qüestionable.

Pel seu mecanisme d'acció dual, s'especula que el tapentadol podria ser d'utilitat en el control del dolor neuropàtic. Així, un únic assaig clínic ha comparat l'eficàcia de tapentadol enfront del placebo en 588 pacients amb neuropatia diabètica perifèrica que no aconseguen un control del dolor amb analgèsics opiacis o no opiacis.<sup>7</sup> Després de 3 setmanes de titulació de dosi, els pacients amb una millora en el control del dolor es van aleatoritzar per rebre tapentadol AC (100-250 mg/12 h) o placebo, a les 12 setmanes el tapentadol AC es va mostrar superior al placebo en el control de dolor (-1,3 IC 95% de -1,7 a -0,92;  $p < 0,001$ ). No obstant això, aquest estudi presenta algunes limitacions importants com el fet d'aleatoritzar els pacients que prèviament havien mostrat una resposta positiva, per la qual cosa no es poden extreure conclusions definitives.

## Perfil de seguretat

Els efectes adversos del tapentadol AC estan fonamentalment relacionats amb l'activitat sobre el receptor  $\mu$ -opiàtic; tot i que en general ha estat ben tolerat, els efectes adversos més freqüentment notifi-

cats van ser: mareig, somnolència, cefalees, nàusees i restrenyiment.<sup>2</sup>

L'anàlisi conjunta dels resultats dels 3 assaigs clínics mostren que hi va haver una major incidència d'efectes adversos GI (nàusees, restrenyiment i vòmits) amb l'oxicodona que amb el placebo; no obstant això, la taxa d'abandonaments de l'estudi va ser superior amb el tapentadol que amb l'oxicodona (40,6% i 61,7% respectivament).<sup>6</sup>

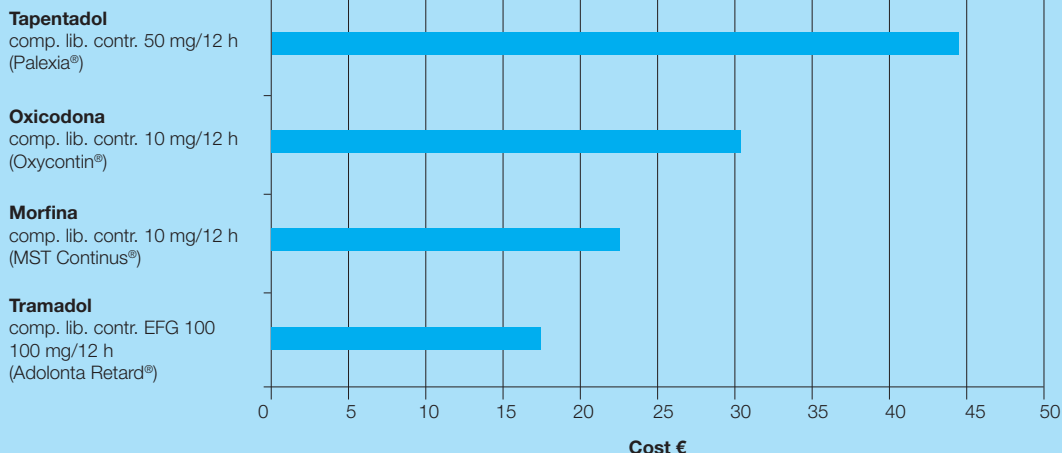
Tot i que es prescriu dins de les dosis recomanades, és possible que desencadeni una síndrome serotoninèrgica; per aquest motiu, està contraindicat usar-lo amb antidepressius IMAO i cal una precaució especial quan s'administra amb altres medicaments serotoninèrgics com ara: triptans, ISRS, IRSN, ATC, IMAO.<sup>2</sup>

## Lloc en la terapèutica

El tapentadol AC és el primer analgèsic opiaci que es desenvolupa a Europa des de fa 25 anys; combina 2 mecanismes d'acció: agonista  $\mu$ -opiàtic i inhibidor de la recaptació de noradrenalina, fet que li pot conferir una potencial activitat sinèrgica.<sup>8</sup>

Tot i que els resultats dels 3 estudis pivotals no han estat consistents, l'anàlisi conjunta dels 3 estudis ha mostrat una eficàcia similar de tapentadol AC a la de l'oxicodona LR en el control del dolor osteoarticular. Cal destacar, però, que tapentadol AC no s'ha estudiat en altres tipus de dolor com ara el de càncer, no s'ha comparat amb la morfina –que es considera l'analgèsic opiaci d'elecció– i potser la durada dels estudis ha estat relativament curta tenint en compte la necessitat d'un tractament crònic. Encara que s'especula que pot tenir un paper en el maneig del dolor neuropàtic, només es disposa d'un estudi en pacients amb neuropatia diabètica en el qual tot i que ha demostrat la seva superioritat enfront del placebo; les importants limitacions metodològiques, però, no permeten extreure'n conclusions definitives.

## Cost



Font de dades: Bot Plus Web, amb data 23 de juliol de 2012.

En general, tapentadol AC ha estat ben tolerat, presenta un perfil de seguretat compatible amb el d'altres analgèsics opiacis i, tot i la limitada experiència d'ús, sembla que pot tenir un perfil de seguretat GI més favorable que el de l'oxicodona AC.<sup>6</sup>

Al nostre entorn, el Comitè Mixte d'Avaluació de Nous Medicaments ha considerat que les limitacions metodològiques dels estudis no permeten valorar el seu grau d'aportació terapèutica.<sup>3</sup> No obstant això, ates tapentadol no ha mostrat la seva superioritat enfront de la morfina, algunes institucions com ara l'Scottish Medicines Consortium i l'All Wales Medicines Strategy Group recomanen la utilització del tapentadol AC com una alternativa més dins dels analgèsics considerats de segona línia (però a un preu més elevat) en aquells pacients en què la morfina no és tolerada o està contraindicada.,<sup>9,10</sup>

## Bibliografia

1. Anònim. Tapentadol (Palexia) for moderate to severe acute pain. Drug Ther Bull. 2012;50(3):30-3
2. Fitxa tècnica Palexia®. Disponible a [www.agemed.es](http://www.agemed.es) [citad el 12 de juliol de 2012]
3. CEVIME. Informe de evaluación de Tapentadol. Disponible a: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime\\_atencion\\_primaria/es\\_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/es\\_nme/adjuntos/tapentadol\\_informe.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/adjuntos/tapentadol_informe.pdf). [citad el 25 de setembre de 2012]

4. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase III study. Clin Drug Investig. 2010;30(8):489-505
5. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo and active controlled phase III study. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(11):1787-804
6. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther. 2010;27(6):381-99
7. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27(1):151-62
8. Hartrick CT, Rodríguez Hernández JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(2):283-6
9. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation Tapentadol prolonged release (Palexia® SR). Disponible a <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Tapentadol%20prolonged%20release%20%28Palexia%20SR%29%20FAR.pdf>. [citad el 5 de juliol de 2012]
10. Scottish Medicines Consortium. Tapentadol tapentadol prolonged-release tablets (Palexia SR). Disponible a [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tapentadol\\_Palexia\\_SR\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_MAY\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tapentadol_Palexia_SR_RESUBMISSION_FINAL_MAY_2011_for_website.pdf). [citad el 5 de juliol de 2012]

*Les autores declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.*

Data de redacció: **Agost 2012**

En el proper número: **Precaucions que s'han de prendre en els pacients amb esclerosi múltiple tractats amb medicaments que afecten l'evolució natural de la malaltia**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.  
**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M<sup>a</sup> José Gaspar, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer  
**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent  
**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87  
ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www.gencat.cat/salut/depssalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

