

## NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2012 (I)

**Laura Diego, Laia Robert**

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

### Introducción

Este Boletín es el primero de los dos números que se publican anualmente sobre una selección de los nuevos medicamentos recientemente comercializados en nuestro entorno y que tiene como objetivo presentar de forma sintética la evidencia disponible y su potencial posicionamiento dentro de la terapéutica con la caracterización de qué pacientes se pueden beneficiar más del tratamiento con estos medicamentos.

Para este Boletín hemos seleccionado cuatro medicamentos comercializados desde finales de 2011 hasta el verano de 2012: **asenapina**, un nuevo antipsicótico para el trastorno bipolar similar a olanzapina, **belimumab**, el primer agente biológico aprobado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, **prucaloprida**, medicamento procinético autorizado exclusivamente para el manejo del estreñimiento crónico en mujeres, y finalmente **tapentadol**, un nuevo analgésico opiáceo desarrollado en Europa después de 25 años.

Las revisiones no son exhaustivas, sino que siguen la misma estructura que los números anteriores, con una breve introducción de las principales características del medicamento, una síntesis de los resultados de los ensayos clínicos más relevantes, el perfil de seguridad y el posible lugar en la terapéutica.

Finalmente, se debe recordar la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas que, especialmente en los nuevos medicamentos, constituyen una fuente de información esencial para configurar el perfil de seguridad los medicamentos fuera de los contextos de los ensayos clínicos.

### Asenapina

**Nombre comercial:**  Sycrest®

**Laboratorio:** Lundbeck España

**Acción farmacológica:** antipsicótico


**Presentaciones:**

- Sycrest® 5 mg 60 comprimidos sublinguales **PVP:** 156,32 €
- Sycrest® 10 mg 60 comprimidos sublinguales **PVP:** 156,32 €

**Condiciones de dispensación:** receta médica, visado de inspección en personas mayores de 75 años

**Grupo terapéutico:** N05AH Antipsicóticos: diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas

**Indicación aprobada:** tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados al trastorno bipolar I en adultos

Asenapina ( Sycrest®) es un nuevo antipsicótico de segunda generación similar a clozapina o olanzapina, la acción de la cual está mediada mayoritariamente a través de la actividad antagonista sobre los receptores D2 y 5-HT<sub>2A</sub>; este fármaco ha sido aprobado en Europa para el tratamiento en adultos de los episodios maníacos de moderados a graves asociados al trastorno bipolar I.<sup>1</sup> Además de esta indicación, en EEUU, la FDA lo ha aprobado también para el tratamiento agudo de la esquizofrenia.<sup>2</sup>

Asenapina (ASNP) se administra de forma sublingual; en monoterapia, la dosis recomendada es de 5-10 mg/12 h y en terapia combinada, se recomienda iniciar el tratamiento con 5 mg/12 h e incrementar hasta 10 mg cuando sea necesario.<sup>1</sup> Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que se ha observado un incremento de las concentraciones de ASNP en esta población.<sup>3</sup>

### Eficacia clínica

La indicación de ASNP en monoterapia para el manejo del trastorno bipolar se basa en tres ensayos clínicos.<sup>4-6</sup> Los dos primeros, de diseño similar, fueron aleatorizados, doble ciego e incluyeron 976 pacien-

tes con trastorno bipolar I en fase maníaca o episodio mixto (valor en la escala "Young Mania Rating Scale" (YMRS)  $\geq 20$ ).

Después del período de preinclusión, donde se suspendieron las medicaciones psiquiátricas (excepto benzodiazepinas, hipnóticos y fármacos para los síntomas extrapiramidales), los pacientes fueron aleatorizados a recibir ASNP 5-10 mg/12 h (n = 379), olanzapina 2-20 mg/día (n = 395) o placebo (n = 202). La variable principal de eficacia fue el cambio respecto al valor basal en la YMRS en el día 21 de tratamiento; en ambos estudios, la reducción en la YMRS conseguida en el grupo de ASNP fue significativamente superior a la de placebo (-11,5 y -10,8 ( $p < 0,05$ ) para ASNP; -14,6 y -12,6 ( $p < 0,05$ ) para olanzapina, y -7,8 y -5,5 para placebo, en el primer y segundo estudios respectivamente). Aunque las reducciones observadas con olanzapina fueron numéricamente superiores, los estudios no tuvieron suficiente poder estadístico para detectar diferencias entre los dos fármacos.<sup>7</sup>

Sin embargo, ASNP se comparó con olanzapina en un tercer estudio de extensión, doble ciego y de no inferioridad (n = 504) en el que las reducciones observadas en la YMRS el día 84 fueron similares: -24,4 para ASNP y -23,9 para olanzapina;<sup>4</sup> contrariamente, un metanálisis de 68 estudios en pacientes con manía aguda concluye que ASNP es más efectiva que placebo pero menos que olanzapina.<sup>8</sup>

## Perfil de seguridad

ASNP presenta un perfil de seguridad comparable al de los fármacos antipsicóticos;<sup>3</sup> los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron somnolencia, ansiedad y, en menor medida, aumento de peso, incremento del apetito, distonía, acatisia, discinesia, parkinsonismo, sedación, mareos, angustia, hipostesia oral, incremento de las concentraciones de alaninaaminotransferasa, rigidez muscular y fatiga.<sup>4-6</sup>

ASNP puede provocar hipotensión ortostática y síncope, y aunque no hay estudios en población ge-

riátrica, se recomienda precaución durante su uso;<sup>9</sup> además no se recomienda administrarla en pacientes con demencia.<sup>10</sup>

En comparación con olanzapina, parece que ASNP puede tener un perfil de efectos adversos cardíacos y metabólicos más favorable. Aunque no se han observado incrementos clínicamente relevantes del segmento QT, hay que considerar este posible riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular, historia familiar de incremento del segmento QT o en tratamiento con otros fármacos que también puedan incrementarlo.<sup>3,11</sup> En relación con los efectos metabólicos, aunque la incidencia de incremento de prolactina, aumento de peso y síndrome metabólico parece que puede ser menor para ASNP que para olanzapina, se recomienda hacer un seguimiento estricto del peso y controlar los valores de glucemia periódicamente ya que se han presentado casos de diabetes o exacerbaciones de diabetes ya existentes.<sup>2,3</sup>

Las interacciones más relevantes que presenta ASNP están relacionadas con los fármacos antihipertensivos (ya que pueden potenciar el riesgo de hipotensión ortostática), fluvoxamina, levodopa y otros agonistas dopaminérgicos. La administración conjunta con alimentos y bebidas puede reducir su absorción, por lo tanto se recomienda esperar 10 minutos después de la administración antes de comer o beber.<sup>3,10</sup>

La posibilidad de intento de suicidio es inherente al mismo trastorno bipolar, por lo que el tratamiento de los pacientes de alto riesgo debe ser supervisado estrechamente.

## Lugar en terapéutica

El trastorno bipolar es una enfermedad que se caracteriza por periodos de elevación patológica del humor y periodos depresivos y si no se trata, se asocia a una morbilidad y mortalidad considerable. El trastorno bipolar de tipo I se caracteriza por la presencia de episodios de manía sostenida y a menudo se desarrollan también episodios depresivos.<sup>12</sup>

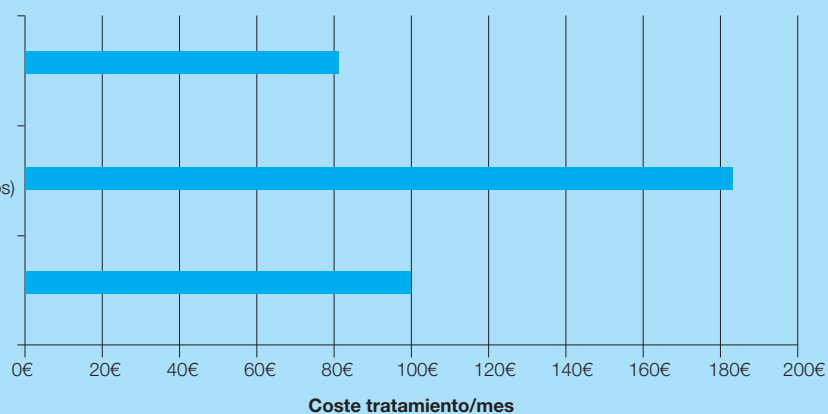
## Coste del tratamiento

### Medicamento

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

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

**Aripiprazol**  
(Ablify® 15 mg, 28 comprimidos)



Fuente de los datos: Bot Plus Web, con fecha 23 de julio de 2012.

ASNP es un nuevo antipsicótico similar a olanzapina que en monoterapia ha demostrado una eficacia superior a placebo en la reducción de los síntomas maníacos. Un estudio de extensión apunta que ASNP tiene una eficacia y un perfil de seguridad a corto plazo similar a olanzapina, sin embargo, los resultados de algunas comparaciones indirectas con otros fármacos antipsicóticos de segunda generación son contradictorios.<sup>7</sup> ASNP podría presentar un perfil de seguridad más favorable que el de otros antipsicóticos en cuanto a prolongación del segmento QT, hiperprolactinemia y aumento de peso, pero podría provocar más sedación y síntomas extrapiramidales.<sup>3,10</sup>

ASNP se presenta por tanto, como una alternativa más dentro del arsenal terapéutico para el tratamiento del trastorno bipolar I, aunque con una experiencia de uso limitada y un coste más elevado que otras alternativas terapéuticas disponibles. En esta línea, algunas de las recomendaciones emitidas desde organizaciones independientes de Reino Unido o Australia consideran que ASNP tiene un perfil de eficacia y seguridad similar a olanzapina y que no presenta ventajas respecto a ésta, es decir, la consideran un antipsicótico más para el manejo del trastorno bipolar.<sup>3,7,9,10</sup>

## Bibliografía

1. Sycrest. European Public Assessment Report [Internet]. Disponible en: [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) [citado el 8 de junio 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 en: [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) [citado el 8 de junio 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 en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advise/asenapine\\_Sycrest\\_FINAL\\_February\\_2012\\_for\\_website\\_amended\\_080312.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advise/asenapine_Sycrest_FINAL_February_2012_for_website_amended_080312.pdf) [citado el 8 de junio 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 en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Informes-Hosp\\_abc.htm#A](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Informes-Hosp_abc.htm#A) [citado el 8 de junio de 2012].
11. Chapel S, Hutmacher 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

**Nombre comercial:**  Benlysta®

**Laboratorio:** Glaxo SmithKline

**Acción farmacológica:** anticuerpo monoclonal humano de IgG1λ.


**Presentaciones:**

- Benlysta® 120 mg polvo concentrado para solución para perfusión **PVP:** 151,35 €
- Benlysta® 400 mg polvo concentrado para solución para perfusión **PVP:** 503,51 €

**Condiciones de dispensación:** receta médica, uso hospitalario

**Grupo terapéutico:** L04AA Inmunosupresores selectivos

**Indicaciones aprobadas:** tratamiento adyuvante en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) activo, con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p. ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento), a pesar del tratamiento estándar

La patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES) implica la activación de las células T y B, y unas altas concentraciones de determinadas citocinas. Belimumab ( Benlysta®) es el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de LES; se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de la proteína estimuladora de los linfocitos B inhibiendo su actividad biológica.<sup>1,2</sup>

Belimumab se administra en perfusión de una hora a una dosis de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y luego cada 4 semanas; se recomienda administrar previamente un antihistamínico y/o un antipirético por el riesgo de hipersensibilidad y de reacciones derivadas de la perfusión y monitorizar al paciente durante las primeras horas, al menos durante las 2 primeras administraciones. En caso de no observar mejoría en el control de la enfermedad después de un período de 6 meses, hay que valorar la interrupción del tratamiento. No se recomienda su uso en ancianos y debe hacerse con precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no hay datos sobre su utilización en esta población.<sup>2</sup>

## Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad de belimumab se basan en los estudios BLISS-52 y BLISS-76, dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y con un diseño idéntico pero realizados en diferentes localizaciones geográficas;<sup>3,4</sup> ambos estudios compararon la eficacia de añadir belimumab (1 mg/kg o 10 mg/kg) o placebo al tratamiento estándar en un total de 1.648 pacientes con LES activa ( $\geq 6$  SELENA-SLEDAI), seropositivos y en tratamiento farmacológico estable.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta al tratamiento en la semana 52, medida como el cambio respecto del valor basal en 3 escalas validadas de LES (SELENA-SLEDAI, BILAG y PGA). En el estudio BLISS-52, la tasa de respondedores a la semana 52 fue significativamente superior en los pacientes que recibieron 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>

Por el contrario, la magnitud del efecto en el estudio BLISS-76 fue menor, ya que la tasa de respondedores fue superior a la del placebo con la dosis alta mientras que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la dosis baja: 43% belimumab 10mg/kg, 41% belimumab 1mg/kg frente al 34% con placebo ( $p=0,10$  y  $p=0,021$ , respectivamente).<sup>4</sup>

Los resultados del análisis combinado de los dos ensayos clínicos confirman la superioridad de belimumab frente a placebo –tanto en las variables primarias como en las secundarias– y evidencian que añadir

belimumab al tratamiento estándar mejora de forma modesta la actividad de las lesiones musculoesqueléticas y mucocutáneas, y estabiliza las manifestaciones inmunológicas, renales y hemáticas.<sup>5,6</sup>

El análisis de subgrupos sugiere que los pacientes con una alta actividad de la enfermedad (anti-ADNc positivo y bajo nivel de complemento) son los que más se benefician del tratamiento;<sup>7,8</sup> contrariamente, la eficacia de belimumab en las poblaciones de origen afroamericano no es del todo convincente, de momento.<sup>8</sup>

## Perfil de seguridad

En los ensayos clínicos, belimumab fue bien tolerado en general y no se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos graves entre ambos grupos –salvo las infecciones, que fueron ligeramente superiores en el grupo de belimumab. Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron: cefalea, infecciones del tracto respiratorio y urinario, artralgia y diarrea.<sup>2</sup> Aunque se dispone de un estudio de extensión a 4 años que sugiere que belimumab añadido a la terapia estándar podría tener un perfil de seguridad a largo plazo aceptable, este estudio tiene la limitación de no contar con un grupo control.<sup>9</sup> Como se trata de un medicamento biológico, los efectos adversos que en este momento preocupan más son las infecciones, las reacciones durante la infusión y el potencial desarrollo de tumores.<sup>10</sup>

Belimumab no se ha estudiado en pacientes con nefropatía lúpica –con afectación del SNC– ni en pacientes con tratamiento concomitante con otros agentes biológicos, por lo que no se recomienda usarlo en estas poblaciones. Aunque no se han detectado interacciones clínicamente relevantes, parece que belimumab puede interferir con las vacunaciones por lo que no se deben administrar vacunas vivas durante el tratamiento o en los 30 días anteriores al inicio del tratamiento con belimumab.<sup>2</sup>

## Lugar en terapéutica

El LES es una enfermedad crónica autoinmune y multisistémica de etiología desconocida, que presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas; los principales órganos afectados son la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso por lo que el manejo terapéutico es complejo. Los tratamientos tradicionalmente utilizados incluyen AINE, corticosteroides, antipalúdicos, inmunosupresores y, más recientemente, medicamentos biológicos como el rituximab (aunque no tiene la indicación aprobada).<sup>1,11</sup>

La autorización de belimumab supone la comercialización del primer medicamento biológico con indicación aprobada para el tratamiento de LES. Los estudios disponibles hasta ahora muestran que añadir belimumab al tratamiento estándar mejora de forma modesta la actividad de la enfermedad, estabiliza el empeoramiento de las manifestaciones de algunos órganos y parece que puede reducir la dosis necesaria de corticoides.

Los beneficios de belimumab se han mostrado fundamentalmente en pacientes con afectación musculoesquelética y mucocutánea, pero falta información sobre su papel en la afectación de otros órganos; aparentemente los pacientes con alta actividad de la enfermedad son los que pueden beneficiarse más del tratamiento –precisamente se ha aprobado para su uso en esta población–, en cambio, la eficacia en la población de origen afroamericano es controvertida. En cualquier caso, si a los 6 meses de tratamiento no hay respuesta, se debe valorar interrumpir el tratamiento.

En cuanto a la seguridad, este fármaco ha sido bien tolerado en los ensayos clínicos. Sin embargo, existe incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, y sobre el riesgo de inmunosupresión, infecciones oportunistas, desarrollo de tumores y reacciones de hipersensibilidad.

En Reino Unido, tanto el NICE como el Scottish Medicines Consortium, no recomiendan utilizar belimumab dentro del NHS ya que no lo consideran un medicamento coste-efectivo.<sup>10,12</sup> En nuestro entorno, este fármaco está siendo evaluado dentro del Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de los Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad (PASF-TAC) de CatSalut. En este sentido, teniendo en cuenta la modesta eficacia observada, las reservas sobre su seguridad y el elevado coste, parecería razonable continuar utilizando los tratamientos considerados de primera línea.

## Coste

No se compara el coste de belimumab ya que no disponemos de otros medicamentos biológicos con indicación aprobada para el tratamiento de LES.

## Bibliografía

1. Anónimo. Systemic lupus erythematosus-an update. *Drug Ther Bull* 2011;49(7):81-4.
2. European Medicines Agency (EMA). Benlysta® European Public Assessment Report. Disponible en [www.ema.eu](http://www.ema.eu) [citado el 17 de junio 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, Sanchez-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 prensa].
6. Litalo PM, D'Cruz 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 Blyss-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 prensa.
10. Scottish Medicines Consortium. Belimumab. Disponible en [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). Accedido 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 en <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave25/12/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/English>. Accedido 12/07/2012.

## Prucaloprida

**Nombre comercial:**  Resolor®

**Laboratorio:** Shire-Movetis Nv

**Acción farmacológica:** agonista selectivo del receptor de la serotonina 5-HT<sub>4</sub>


**Presentación:**

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

**Condiciones de dispensación:** receta médica, visado de inspección

**Grupo terapéutico:** M05BX Otros fármacos que afectan la estructura y la mineralización ósea

**Indicación aprobada:** tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres a las que los laxantes no proporcionan un alivio adecuado

Prucaloprida () es un nuevo antagonista altamente selectivo y específico del receptor 5HT<sub>4</sub>, estructuralmente diferente de otros procinéticos serotoninérgicos, que estimula la motilidad intestinal y colónica. Se ha autorizado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico, **exclusivamente en mujeres** en las que los medicamentos laxantes tradicionales han fracasado.<sup>1</sup>

La dosis recomendada es de 2mg/día en dosis única, sin embargo, en mujeres de más de 65 años se recomienda administrar una dosis de 1mg/día e incrementarla hasta 2mg/día en caso necesario. El efecto de prucaloprida es evidente a las 4 semanas, por lo tanto si después de este tiempo no ha mostrado beneficio, se debería valorar la retirada del fármaco. Su uso está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal o en casos de perforación u obstrucción del sistema gastrointestinal.<sup>1</sup>

### Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de prucaloprida se basan en 3 ensayos clínicos pivotaes, doble ciego y aleatorizados, con un diseño similar, comparados con placebo durante 12 semanas.<sup>2,3,4</sup> Para llevarlos a cabo se reclutaron 1.927 pacientes con estreñimiento primario (duración media de 20 años) que no estaban satisfechos con su tratamiento. La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que consiguieron normalizar el tránsito intestinal –definido por los criterios Roma III como  $\geq 3$  deposiciones espontáneas semanales– sin haber tomado laxantes en las 24 horas anteriores. Los pacientes se aleatorizaron para recibir prucaloprida 2 mg/día, 4 mg/día, o placebo.

En el análisis conjunto de los resultados, el porcentaje de pacientes que consiguieron  $\geq 3$  deposiciones espontáneas/semana fue superior con prucaloprida: 23,6% y 24,7% con 2 mg/día y 4 mg/día, respectivamente, frente a 11, 3% con placebo ( $p < 0,001$ ).<sup>1</sup> Aunque los resultados fueron estadísticamente significativos, cabe destacar, sin embargo, que el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento fue relativamente bajo.<sup>5</sup> Sin embargo, estos estudios presentan algunas limitaciones como el hecho de no haber documentado la utilización previa de laxantes o el no haber comparado los resultados con los laxantes utilizados habitualmente, por lo que es difícil extraer conclusiones definitivas. Aunque la dosis de 4mg también fue significativamente superior a placebo, no mostró un beneficio adicional respecto a

la dosis de 2mg y fue peor tolerada, por lo que finalmente no se aprobó.<sup>1</sup>

Un porcentaje significativamente más alto de pacientes presentó al menos 1 deposición espontánea/semana en el grupo de pacientes tratados con prucaloprida 2 mg/día que en el grupo tratado con el placebo: 43% frente a 24,6% NNT 5,  $p < 0,001$ ).<sup>5</sup>

Como en los ensayos clínicos más del 90% de los pacientes reclutados fueron mujeres, prucaloprida no ha podido demostrar su beneficio en hombres;<sup>5</sup> de hecho, parece que puede haber una tendencia a que los hombres requieran una dosis superior. En este sentido, el laboratorio ha puesto en marcha estudios que confirmen la eficacia y la seguridad en esta población.<sup>6</sup>

En un ensayo clínico realizado en personas  $>65$  años, sólo la dosis de 1 mg/día alcanzó la significación estadística, por lo que ésta es la dosis que se utilizará en las personas mayores.<sup>1,7</sup>

### Perfil de seguridad

Prucaloprida ha sido bien tolerada en general en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron: cefalea, náuseas, diarrea y dolor abdominal –generalmente de intensidad leve–; se manifestaron al inicio del tratamiento y se resolvieron al cabo de unos días, a pesar de continuar el tratamiento. De hecho, salvo el día 1 de tratamiento, la incidencia de efectos adversos fue similar entre los dos grupos.<sup>1</sup>

Cabe destacar que, a diferencia de otros medicamentos estructuralmente relacionados como la cisaprida, de momento no se han observado alteraciones del ECG que puedan sugerir que prucaloprida es potencialmente arritmogénica. Este diferente perfil de seguridad podría estar relacionado con la alta especificidad y selectividad de la molécula por los receptores localizados en el tracto GI. Sin embargo, la ficha técnica de prucaloprida recomienda administrarla con precaución en pacientes con historia previa de arritmias o isquemia cardiovascular y en pacientes con enfermedades graves y clínicamente inestables.<sup>1,6</sup>

Prucaloprida presenta un bajo perfil de interacciones. Su administración puede aumentar las concentraciones de ketoconazol (y posiblemente de verapamilo, ciclosporina y quinidina) y, en cambio, la eritromicina puede disminuirlas; sin embargo, estas interacciones no parecerían ser clínicamente relevantes. En cuanto a la administración concomitante con otros laxantes, la ficha técnica no hace ninguna recomendación.<sup>1</sup>

### Lugar en terapéutica

El estreñimiento crónico es habitual, más frecuente en mujeres que en hombres y de prevalencia superior con la edad.<sup>5</sup> Aunque el incremento en la ingesta de líquidos y fibra, puede ser suficiente generalmen-

## Coste del tratamiento

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP IVA (€)	Pauta recomendada	Precio del tratamiento (€/mes)
<b>Prucaloprida</b> Resolor®	1 mg 28 comp recubiertos	62,51	2 mg/día	103
	2 mg 28 comp recubiertos	96,16		
<b>Macrogol 3350</b> Movicol®	13,8 g 30 sobres	15,64	1 - 3 sobres/día	15,64 - 46,92
	3,5 g 30 sobres	3,31	3,5 - 10 g/día	2,5 - 5,1
<b>Ispagula</b> Plantago Ovata Normon®	3,5 g 500 sobres	42,51		
<b>Bisacodilo</b> Dulcolaxo®	5 mg 30 comp recubiertos	5,35	5 - 10 mg/día	5,35 - 10,70

Fuente de datos: Bot Plus Web, con fecha 23 de julio de 2012.

te para corregirlo, en ocasiones puede ser necesaria la utilización de laxantes. A pesar de que no hay estudios que permitan establecer la superioridad de unos frente a otros, los laxantes formadores de bolo son los considerados de elección, mientras que los osmóticos o estimulantes (en monoterapia o en combinación) se utilizan como agentes de segunda línea. Los casos graves pueden requerir la utilización de técnicas o intervenciones invasivas.<sup>5</sup>

Prucaloprida es un nuevo procinético autorizado para el manejo del estreñimiento crónico primario –actualmente sólo en mujeres– cuando el tratamiento con laxantes tradicionales ha fracasado; ha demostrado restaurar la función intestinal normal y aumentar la frecuencia de las deposiciones semanales en aproximadamente 1 de cada 4 pacientes, aunque no se ha comparado con las alternativas habitualmente empleadas. En general se tolera correctamente y, a diferencia otros procinéticos, no se han observado efectos adversos a nivel cardíaco, pero no se dispone de estudios a largo plazo.

De momento, el SMC no recomienda su uso y el NICE recomienda restringir su utilización en mujeres que hayan fracasado al menos a 2 laxantes –de diferente familia, a dosis plenas, durante un tiempo superior a 6 meses y en las que se esté valorando la utilización de medidas invasivas.<sup>8,9</sup> Mientras no lleguen recomendaciones locales para su utilización –dada la modesta eficacia y el elevadísimo coste–, parece razonable reservar el uso de prucaloprida como alternativa para casos muy concretos.

## Bibliografía

- European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Resolor. Disponible en [www.ema.eu](http://www.ema.eu) [citado el 20 de febrero de 2012].
- 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
- 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.
- 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.
- Anonim. What role for prucalopride in constipation? *Drug Ther Bull*. 2011;49(8):93-6
- Tack J. Prucalopride: a new drug for the treatment of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3(4):337-43.
- Muller-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.
- Scottish Medicines consortium. Prucalopride. Disponible en: [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). [citado el 25 setiembre de 2012].
- NICE. Prucalopride for the treatment of chronic constipation in women. Disponible en <http://www.nice.org.uk> [citado el 12 de julio de 2012].

## Tapentadol

**Nombre comercial:** ▲Palexia®

**Laboratorio:** Grunenthal Pharma

**Acción farmacológica:** analgésico opiáceo

**Presentaciones:**

- Palexia Retard® 50 mg 60 comprimidos de liberación prolongada **PVP:** 88,05 €
- Palexia Retard® 150 mg 60 comprimidos de liberación prolongada **PVP:** 132,07 €
- Palexia Retard® 200 mg 60 comprimidos de liberación prolongada **PVP:** 153,33 €
- Palexia Retard® 250 mg 60 comprimidos de liberación prolongada **PVP:** 169,17 €

**Condiciones de dispensación:** receta médica, estupefaciente

**Grupo terapéutico:** N02AX Otros opiáceos

**Indicaciones aprobadas:** control del dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opiáceo

Tapentadol (▲Palexia®) es un nuevo analgésico con un mecanismo de acción dual: es un agonista del receptor  $\mu$ -opiáceo y también es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NA), incrementando la transmisión monoaminérgica en la vía inhibitoria descendente de la espina dorsal y provocando una disminución de la sensación de dolor.<sup>1</sup>

Hay autorizadas 2 presentaciones de tapentadol: una de liberación controlada (LC) indicada en el manejo del dolor crónico y otra de liberación inmediata que todavía no está comercializada y que, por tanto, no revisaremos en este Boletín.

Tapentadol LC se administra 2 veces/día por vía oral. En los pacientes que no reciben analgésicos opiáceos se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 50 mg/12h, en cambio, los pacientes que ya están tomando opiáceos pueden requerir dosis superiores. Aunque el tratamiento debe individualizarse, se aconseja incrementar 50 mg cada 3 días hasta una dosis máxima tolerada de 500 mg/día; se debe ajustar la dosis y frecuencia de administración en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática graves.<sup>2</sup>

La equivalencia de dosis de tapentadol con morfina es de 2,5:1 y con oxicodona de 5:1.<sup>3</sup>

## Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de tapentadol han sido evaluadas en 3 ensayos clínicos aleatorizados, con un diseño similar, doble ciego, de 12 semanas de duración, en el que se comparó tapentadol LC (100-250 mg/12h) frente a oxicodona LC (20-50 mg/12h) en casi 3.000 pacientes con dolor osteoarticular o

lumbalgia (intensidad  $\geq 5$  en una escala de 11) que no estaban satisfechos con su tratamiento con analgésicos.<sup>4,5</sup>

La variable primaria de eficacia fue el cambio en la intensidad del dolor respecto a la basal a las 12 semanas; pero los resultados de estos estudios no son consistentes y, de hecho, uno de ellos finalmente no se ha publicado. No obstante, el análisis conjunto de los resultados muestra una eficacia de tapentadol similar a la de oxycodona en la reducción de la escala del dolor en la semana 12: -0,6 IC 95% de -0,8 a -0,39  $p < 0,001$  para tapentadol LC y -0,3 IC 95% -0,53 a -0,12;  $p = 0,02$  para oxycodona LC.<sup>6</sup> Aunque estadísticamente es significativa, la relevancia clínica de esta diferencia podría ser cuestionable.

Por su mecanismo de acción dual, se especula que tapentadol podría ser de utilidad en el control del dolor neuropático. Así, un único ensayo clínico comparó la eficacia de tapentadol frente a placebo en 588 pacientes con neuropatía diabética periférica que no conseguían un control del dolor con analgésicos opiáceos o no opiáceos.<sup>7</sup> Después de 3 semanas de titulación de dosis, los pacientes con una mejora en el control del dolor se aleatorizaron para recibir tapentadol LC (100-250 mg/12h) o placebo. A las 12 semanas, tapentadol LC se mostró superior a placebo en el control del dolor (-1,3 IC 95% -1,7 a -0,92;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones importantes como el hecho de aleatorizar pacientes que previamente habían mostrado una respuesta positiva, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas.

## Perfil de seguridad

Los efectos adversos de tapentadol LC están fundamentalmente relacionados con la actividad sobre el receptor  $\mu$ -opiáceo. Aunque en general el fármaco ha sido bien tolerado, los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron: mareo, somnolencia, cefalea, náuseas y estreñimiento.<sup>2</sup>

El análisis conjunto de los resultados de los 3 ensayos clínicos muestran que hubo una mayor incidencia de efectos adversos GI (náuseas, estreñimiento y vómitos) con oxycodona que con placebo; sin embargo, la tasa de abandonos del estudio fue superior con tapentadol que con oxycodona (40,6% y 61,7% respectivamente).<sup>6</sup>

Aunque se prescriba dentro de las dosis recomendadas, es posible que desencadene un síndrome serotoninérgico; por este motivo, está contraindicado su uso conjunto con antidepresivos IMAO y se debe tener especial precaución cuando se administra con otros medicamentos serotoninérgicos tales como: triptanes, ISRS, IRSN, ATC, IMAO.<sup>2</sup>

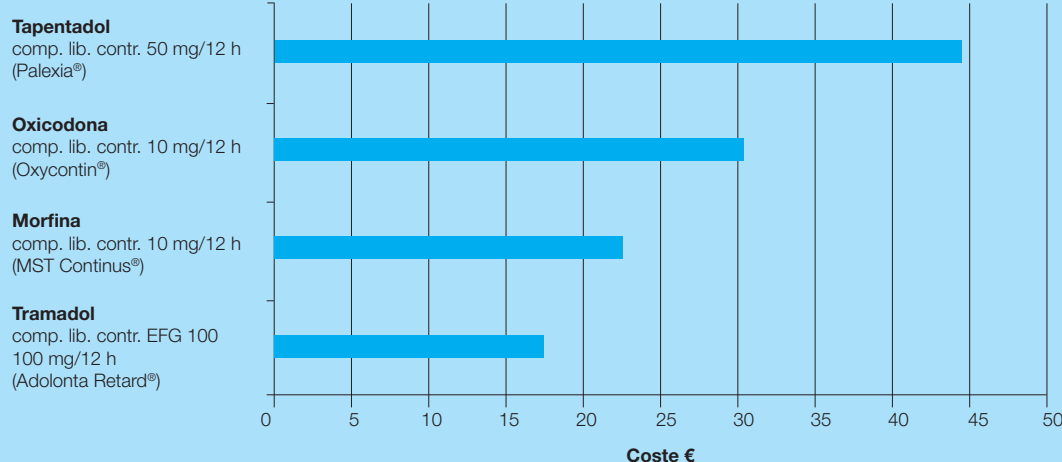
## Lugar en terapéutica

Tapentadol LC es el primer analgésico opiáceo que se desarrolla en Europa desde hace 25 años; combina 2 mecanismos de acción: agonista  $\mu$ -opiáceo e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, lo que le puede conferir una potencial actividad sinérgica.<sup>8</sup>

Aunque los resultados de los 3 estudios pivotaes no son consistentes, el análisis conjunto de los 3 estudios ha mostrado una eficacia similar de tapentadol LC y oxycodona LR en el control del dolor osteoarticular. Cabe destacar, sin embargo, que tapentadol LC no se ha estudiado en otros tipos de dolor como el de cáncer, no se ha comparado con morfina –que se considera el analgésico opiáceo de elección– y quizá la duración de los estudios ha sido relativamente corta teniendo en cuenta la necesidad de un tratamiento crónico. Aunque se especula que puede tener un papel en el manejo del dolor neuropático, sólo se dispone de un estudio en pacientes con neuropatía diabética en el que aunque ha demostrado su superioridad frente a placebo; las importantes limitaciones metodológicas, sin embargo, no permiten extraer conclusiones definitivas.

En general, tapentadol LC ha sido bien tolerado, presenta un perfil de seguridad compatible con el de

## Coste



Fuente de datos: Bot Plus Web, con fecha 23 de julio de 2012.

otros analgésicos opiáceos y, pese a la limitada experiencia de uso, parece que puede tener un perfil de seguridad GI más favorable que el de oxicodona LC.<sup>6</sup>

En nuestro entorno, el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos ha considerado que las limitaciones metodológicas de los estudios no permiten valorar su grado de aportación terapéutica.<sup>3</sup> Sin embargo, dado que tapentadol no ha mostrado su superioridad frente a morfina, algunas instituciones como el *Scottish Medicines Consortium* y la *All Wales Medicines Strategy Group* recomiendan la utilización de tapentadol LC como una alternativa más dentro de los analgésicos considerados de segunda línea (pero a un precio más elevado) en aquellos pacientes que no toleran morfina o en los cuales está contraindicada.<sup>9,10</sup>

## Bibliografía

1. Anónimo. Tapentadol (Palexia) for moderate to severe acute pain. *Drug Ther Bull* 2012;50(3):30-3.
2. Ficha técnica Palexia®. Disponible en [www.agemed.es](http://www.agemed.es). [Citado el 12 de julio de 2012].
3. CEVIME. Informe de evaluación de Tapentadol. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime\\_atencion\\_primaria/es\\_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/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_medicamento/es_nme/adjuntos/tapentadol_informe.pdf). [Citado el 25 de setiembre 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, Haufel 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, Rodriguez Hernandez 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 en <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Tapentadol%20prolonged%20release%20%28Palexia%20SR%29%20FAR.pdf>. [Citado el 5 de julio de 2012].
10. Scottish Medicines Consortium. Tapentadol tapentadol prolonged-release tablets (Palexia SR). Disponible en [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). [Citado el 5 de julio de 2012].

*Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.*

Fecha de redacción: **Agosto 2012**

En el próximo número: **Precauciones en el uso de los fármacos para la esclerosis múltiple**

**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

**Comité científico:** 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 Madrdejós, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretaria tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició y impresió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud 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.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

