

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2011 (II)

Laura Diego (1) i Laia Robert (1)

(1) Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

Introducció

En aquest *Butlletí* es revisen breument algunes de les novetats terapèutiques comercialitzades durant el segon semestre de l'any 2011. S'han seleccionat els fàrmacs que puguin resultar més interessants, sigui perquè són els primers d'una nova classe de medicaments o pel seu possible impacte en la pràctica clínica o els pressuposts, però també pels avantatges potencials que puguin oferir. En aquesta ocasió s'ha triat el **denosumab (Dmab)**, l'**eslicarbazepina (ESL)**, el **figolimod (FNG)** i el **ticagrelor (TCG)**. Com en edicions anteriors, les monografies de cada medicament compten amb un breu resum de les seves característiques, una síntesi de l'evidència de la seva eficàcia i seguretat en les indicacions aprovades, a més de les potencials avantatges i desavantatges respecte a les alternatives terapèutiques disponibles. No obstant això, no es tracta d'una revisió exhaustiva i, per aquest motiu, al final del document hi ha el llistat de les referències bibliogràfiques més rellevants.

Cal recordar, però, que es tracta de nous medicaments i que, per tant, disposem d'una evidència limitada del seu ús. És especialment important, en els medicaments introduïts recentment al mercat, notificar les sospites de reaccions adverses, ja que constitueixen una font important d'informació que contribueix a definir el perfil de seguretat de les novetats terapèutiques. Podeu fer les notificacions a l'adreça electrònica següent: <https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/formulari/targeta.asp>

Denosumab

Nom comercial: Prolia®

Laboratori: Amgen S.A.

Acció farmacològica: anticòs monoclonal que s'uneix amb molta afinitat al lligand del receptor RANK (RANKL) i bloqueja la formació de nous osteoclasts, cosa que disminueix la resorció òssia.

Presentació:

- Prolia® 60 mg, una xeringa precarregada (1 ml) **PVP:** 240,15 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica

Refrigeració (FR)

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

Indicació aprovada:

- tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques amb risc alt de fractures;
- tractament de la pèrdua òssia associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata amb un risc alt de fractures.

El denosumab (ΔProlia®) és un anticòs monoclonal IgG2 que s'uneix amb una alta afinitat i especificitat al lligand del receptor RANK (RANKL), un factor de diferenciació osteoclàstica.¹⁻³ El bloqueig del complex RANK- RANKL redueix la formació, la funcionalitat i la supervivència dels osteoclasts, cosa que disminueix la resorció òssia i incrementa la densitat mineral òssia (DMO).⁴

Eficàcia clínica

El Denosumab (Dmab), en una dosi de 60 mg cada 6 mesos, administrada per via subcutània, està indicat en cas de risc alt de fractures en el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i de la pèrdua òssia associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata.²

1. Osteoporosi en dones postmenopàusiques

Només l'estudi FREEDOM s'ha avaluat l'eficàcia del Dmab en la incidència de noves fractures. Es tracta d'un estudi pivotal, fase III, aleatoritzat i compartiu amb placebo en el que es va assignar aleatòriament 7.808 dones postmenopàusiques (mitjana d'edat de 72 anys) amb una DMO baixa i un risc alt de fractures, a rebre un tractament amb Dmab (60 mg/6 mesos, per via subcutània) o bé amb un placebo. Als 3 anys, el Dmab va mostrar una incidència inferior, respecte al placebo, de noves fractures vertebrals (2,3% i 7,2%, respectivament; RR = 0,32 [IC 95%: 0,26 0,41; $p < 0,001$]), no vertebrals (6,5% i 8,0% respectivament; HR = 0,80 [IC 95%: 0,67 0,95; $p = 0,01$]) i de maluc (0,7% i 1,2%; respectivament HR = 0,60 [IC 95%: 0,37 0,97; $p = 0,04$]).⁵

La resta d'estudis han avaluat principalment l'efecte del Dmab sobre la DMO i altres marcadors ossis. En l'estudi DEFEND (n = 332), comparatiu amb un placebo, la DMO en la columna lumbar va augmentar significativament un 6,5% en el grup de dones tractades amb Dmab, mentre que va disminuir un 0,6% en les tractades amb el placebo ($p < 0,0001$).⁶ Amb un comparador actiu, s'han realitzat dos estudis multicèntrics, aleatoritzats, amb cegament doble i de doble simulació, que han comparat la DMO del maluc després de l'administració de Dmab (60 mg/6 mesos, per via subcutània) o alendronat (70 mg/setmana, per via oral), durant 12 mesos, en 1.693 dones postmenopàusiques amb una DMO baixa. En l'estudi DECIDE (n = 1.189), l'augment de la DMO en el maluc de les dones tractades amb Dmab va ser significativament superior respecte al grup tractat amb alendronat (3,5% i 2,6%, respectivament; $p < 0,0001$). Aquest augment de la DMO no només va ser significatiu en el maluc sinó també en altres localitzacions.⁷ La superioritat del Dmab respecte de l'alendronat es va confirmar en l'estudi STAND, en 504 dones postmenopàusiques que havien rebut alendronat (70 mg/setmana) durant 6 mesos. Als 12 mesos de tractament, l'increment de la DMO en el maluc va ser significativament més gran en les dones que havien canviat el tractament d'alendronat a Dmab (1,90%), respecte a les que van continuar el tractament amb l'alendronat (1,05%; $p < 0,0001$). Aquest increment més gran de la DMO en el grup del Dmab es va observar també en altres localitzacions com la columna lumbar i el coll femoral.^{8,9}

2. Pèrdua òssia associada a la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata

L'evidència de l'eficàcia del Dmab en aquesta indicació es basen en l'estudi HALT, un assaig clínic comparatiu amb un placebo en 1.468 homes sotmesos a teràpia de privació androgènica pel càncer de pròstata i amb una DMO baixa. Després de 24 mesos de tractament, l'augment de la DMO en la columna lumbar va ser del 5,6% amb el Dmab, mentre que va disminuir un 1,0% en el grup d'homes tractats amb el placebo ($p < 0,001$).^{10,11} Als 36 mesos, la incidència de noves fractures vertebrals, definida a l'estudi com a variable secundària, va ser significativament més baixa amb el Dmab que amb el placebo (1,5% i 3,9%; RR = 0,72; IC 95%: 0,19-0,78; NNT = 42; $p = 0,006$).

Perfil de seguretat

Atès que el Dmab és un anticòs monoclonal, la preocupació més important en relació amb la seguretat a llarg termini són els possibles efectes sobre el sistema immunitari, ja que RANKL s'expressa també en les cèl·lules immunitàries. Tot i que en l'estudi FREEDOM no s'ha observat un increment significatiu de les infeccions greus ni de les neoplàsies, la incidència d'èczema (3%) i cel·lulitis (0,3%) que van requerir hospitalització va ser més alta en el grup de dones tractades amb Dmab que en les tractades amb el placebo.^{5,9}

En general, els efectes adversos notificats amb més freqüència als assajos clínics van ser artràlgia, naso-

faringitis, mal d'esquena, dolor musculoesquelètic, hipercolesterolèmia i cistitis.^{4,9} Tot i tenint en compte l'ús de calci i vitamina D en els estudis, es va observar que el percentatge de pacients tractats amb Dmab en els quals la concentració plasmàtica de calci va disminuir per sota dels 8,5 mg/dl va ser més alt que en el cas dels pacients tractats amb el placebo (1,7% i 0,4%, respectivament), però cap episodi d'hipocalcèmia va requerir la interrupció del tractament.⁴ Precisament, la hipocalcèmia és una contraindicació per al tractament amb Dmab i abans d'iniciar-lo cal assegurar-se que els pacients amb predisposició a la hipocalcèmia rebien una aportació suficient de calci i vitamina D.^{1,2}

S'han notificat casos d'osteonecrosi de la mandíbula en pacients tractats amb bifosfonats i també amb Dmab.² Atès que el Dmab inhibeix la remodelació òssia, les conseqüències a llarg termini dels seus efectes adversos, com ara l'osteonecrosi de la mandíbula, les fractures atípiques o un retard en la curació de les fractures, són de moment desconegudes.⁴

Lloc en la terapèutica

Actualment es considera que els bifosfonats són els fàrmacs de primera línia en la prevenció de fractures osteoporòtiques per fragilitat en dones postmenopàusiques.^{12,13} Concretament l'alendronat, el risendronat i l'àcid zoledrònic IV són els que presenten una evidència més sòlida, ja que han demostrat que redueixen la incidència de noves fractures vertebrals, no vertebrals i de maluc.^{12,14,15}

El Dmab té un mecanisme d'acció innovador i és el primer anticòs monoclonal que s'autoritza per al tractament d'aquesta malaltia. Presenta l'avantatge d'una administració cada 6 mesos, però, no obstant això, la injecció subcutània es podria considerar com un inconvenient en alguns pacients. A més a més cal tenir en compte que el seu preu és superior al de les alternatives disponibles. El Dmab ha demostrat que redueix la incidència de noves fractures vertebrals radiològiques, no vertebrals i de maluc en dones postmenopàusiques. No obstant això, només ha demostrat la seva superioritat respecte als bifosfonats (alendronat) en l'augment de la DMO. Als assajos clínics el Dmab ha estat, en general, ben tolerat i els efectes adversos han estat de caràcter moderat o lleu. Tot i que les dades de seguretat a llarg termini són limitades i es desconeixen els possibles efectes sobre les cèl·lules immunitàries i el risc d'aparició d'infeccions o neoplàsies, les dades de seguretat a 5 anys concorden amb les dels estudis publicats anteriorment i no s'han observat problemes de seguretat addicionals.¹⁶

Al nostre entorn, el Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments ha considerat que el Dmab no representa un avenç terapèutic.¹⁵ Per aquest motiu es recomana que es continuï prescrivint els agents considerats de primera línia en el tractament per a la prevenció de fractures en l'osteoporosi postmenopàusica. L'ús del Dmab s'hauria de reservar com a alternativa, i personalitzar el tractament tenint en compte els factors de risc de fractures i les comorbiditats associades. En

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament anual
Denosumab Prolia®	60 mg, una xeringa precarregada 1 ml	240,15 €	60 mg/6 mesos	480,30 €
Alendronat setmanal EFG	70 mg, 4 comprimits	14,71 €	70 mg/setmana	176,52 €
Risedronat setmanal EFG	35 mg, 4 comprimits	22,12 €	35 mg/setmana	265,44 €

Font de dades: Bot Plus Web. La comparació del preu és orientativa i es realitza només amb els comparadors de referència.

aquesta línia, el NICE considera el Dmab com una opció de tractament en la prevenció primària i secundària de fractures osteoporòtiques només en dones postmenopàusiques, amb un risc alt de fractures, i que no puguin complir amb un tractament amb alendronat, risedronat o etidronat, sigui perquè no toleren aquests fàrmacs o perquè hi estan contraindicats. A més, per prescriure el Dmab en prevenció primària, estableix que els pacients compleixin diverses característiques relacionades amb l'edat i la puntuació en l'escala T-score, i que a més presentin determinats factors de risc com antecedents parentals de fractura de maluc, ingesta d'alcohol superior a 4 unitats/dia o artritis reumatoide.¹⁷

En relació amb la segona indicació en la prevenció de fractures en homes sotmesos a teràpia de privació hormonal pel càncer de pròstata, l'evidència de la seva eficàcia és limitada. Un únic estudi ha mostrat que el Dmab incrementa significativament la DMO en aquests pacients, però presenta la limitació que no disposa d'un comparador actiu i que no hi inclou la incidència de noves fractures vertebrals com a variable primària d'eficàcia. En tot cas, encara que es tracti d'una indicació menor, cal tenir en compte que el Dmab és el primer medicament que s'autoritza en aquesta indicació.

Bibliografia

- Denosumab (Prolia). NPS RADAR. [Disponible a: http://www.nps.org.au/_data/asets/pdf_file/0015/114135/Denosumab.pdf. Accedit el 2 de gener de 2012].
- Prolia. European Medicines Agency. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true. Accedit el 2 de gener de 2012].
- Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377(9773):1276-87.
- Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. Basow DS, editora. Waltham, MA: UpToDate; 2011. [Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis>].
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2149-57.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153-61.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):72-81.
- Denosumab for osteoporosis. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. [Disponible a: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Denosumab-for-osteoporosis/>. Accedit el 3 de gener de 2012].
- Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TLJ, Ke C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009;182(6):2670-5.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55.
- Prevention and treatment of osteoporosis. *MeReC Bulletin* 1999;10(7):25-28.
- Guía de Práctica Clínica sobre Osteoporosis y Prevención de Fracturas por Fragilidad [Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_osteoporosi_aatrm2010_vcompleta.pdf. Accedit el 3 de gener de 2012].

14. Rosen HN, Drezne MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Basow DS, editora. Waltham, MA: UpToDate; 2011. [Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women>].

15. Denosumab. Informe de evaluación. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. [Disponible a: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/r01hRedirectCont/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/denosumab_informe.pdf. Accedit el 26 de gener de 2012].

16. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2011 Nov 23; doi: 10.1002/jbmr.1479. [Publicació electrònica prèvia a impressió].

17. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. NICE 2009 [Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13251/51293/51293.pdf>. Accedit el 3 de gener de 2012].

Eslicarbazepina

Nom comercial: ΔZebinix®

Laboratori: Bial Industrial Farmacèutica S.A.

Acció farmacològica: antiepilèptic

Presentació:

• Zebinix® 800 mg, 30 comprimits

PVP: 187,52 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica

Grup terapèutic: N03AF. Antiepilèptics: carboxamides

Indicació aprovada: teràpia adjuvant en pacients adults amb convulsions d'inici parcial, amb generalització secundària o sense.

L'eslicarbazepina acetat (ΔZebinix®) és un nou anti-comicial, químicament relacionat amb la carbamazepina i l'oxcarbazepina, que s'ha autoritzat com a tractament adjuvant en pacients adults amb convulsions d'inici parcial, amb generalització secundària o sense. L'eslicarbazepina (ESL) bloqueja els canals de sodi dependents de voltatge. S'administra un cop al dia i la dosi inicial és de 400 mg/dia, la qual, després d'una o dues setmanes, s'ha d'incrementar a una dosi de manteniment de 800 mg/dia. En funció de la resposta individual es pot augmentar, en una o dues setmanes, fins a una dosi màxima de 1.200 mg/dia. Cal ajustar-ne la dosi en els pacients amb insuficiència renal moderada i no se'n recomana l'ús en pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu.¹

Eficàcia clínica

L'evidència de l'eficàcia i la seguretat de l'ESL es basa en tres assajos clínics aleatoritzats, amb cegament doble i un disseny similar, en els quals s'ha comparat l'ESL 400 mg/dia (només en dos estudis), 800 mg/dia i 1.200 mg/dia amb un placebo, durant 12 setmanes i en un total de 1.049 pacients els quals, tot i rebre tractament estable amb 1-3 anticomicials, havien patit almenys 4 crisis parcials refractàries en les 4 setmanes.^{2, 3, 4} La variable primària d'eficàcia va ser la freqüència de les crisis durant les 12 setmanes del tractament estandarditzat a 4 setmanes. En els tres estudis, l'ESL va mostrar una reducció significativa de la freqüència de les crisis (simples i complexes) amb les dosis de 800 mg/dia i 1.200 mg/dia,

Principi actiu (Nom comercial)	Presentacions	Pauta recomanada	PVP	Preu del tractament mensual
Eslicarbazepina (AZebinix®)	800 mg, 30 comp.	800 mg/dia màx. 1.200 mg/dia	187,52 €	187,52 - 281,28 €
Oxcarbazepina EFG	300 mg, 100 comp. 600 mg, 100 comp.	600-2.400 mg/dia	22,10 € 44,19 €	13,25 - 53,28 €
Carbamazepina EFG	200 mg, 100 comp. 200 mg, 50 comp. 400 mg, 100 comp. 400 mg, 30 comp.	800-1.200 mg/dia	4,14 € 3,12 € 7,96 € 3,12 €	4,77 - 11,23 €

Font de dades: Bot Plus Web i British National Formulary (62a ed.). La comparació del preu és orientativa i es realitza només amb els comparadors de referència.

respecte al placebo, però no amb la dosi de 400 mg/dia.⁵ Els resultats de l'anàlisi conjunta dels tres estudis posen de manifest que, després de 12 setmanes de tractament, la freqüència de crisis epilèptiques es va a reduir significativament en els grups de l'ESL, d'una freqüència basal de 13 crisis/4 setmanes a una freqüència de 9,8 (DE ± 14,79) i 9,0 (DE ± 13,10) crisis/4 setmanes, en els grups de 800 mg/dia i 1.200 mg/dia, respectivament. Es va estudiar també el percentatge de pacients que responen al tractament (definit com una reducció del ≥ 50% de la freqüència de les crisis) que va ser significativament més alt en el grup de l'ESL (36,3% amb ESL 800 mg/dia i 43,5% amb ESL 1.200 mg/dia; $p \leq 0,001$) que en el grup del placebo (21,5%).¹ Les dades d'eficàcia a llarg termini són escasses, es limiten a un estudi (n = 312) amb un disseny obert i d'un any de durada, i suggereixen que l'efecte de l'ESL es manté al llarg del temps.^{1, 6}

Perfil de seguretat

En els assajos clínics l'ESL ha estat, en general, ben tolerada. La taxa d'abandonaments pels efectes adversos ha estat del 4,5% (placebo), 11,6% (ESL 800 mg/dia) i 19,3% (ESL 1.200 mg/dia).⁷ Els efectes adversos més freqüentment notificats van ser mareig (20,7%), somnolència (12,7%), cefalea (10,5%), diplopia (7,5%), nàusees (6,8%) i vòmits (5,2%), els quals es van manifestar principalment durant les 6 primeres setmanes de tractament i, amb més freqüència, en els pacients que van rebre tractament concomitant amb carbamazepina.^{1, 5, 7}

Tot i que no hi ha estudis comparatius, l'ESL presenta un perfil de seguretat similar al de l'oxcarbazepina. Tanmateix, sembla que la incidència d'eritema (2%) i hiponatrèmia (1%) seria més baixa.⁷ Per tal d'evitar efectes additius, l'ESL no s'ha d'administrar concomitantment amb l'oxcarbazepina. Atès que en els assajos clínics es van observar alteracions de l'ECG, específicament una prolongació lleu de l'interval P R, no es recomana administrar l'ESL als pacients amb bloqueig auriculoventricular de segon i tercer grau i s'ha d'administrar amb precaució en els pacients que prenen, de manera concomitant, medicaments que perllonguen l'interval P R. En relació amb les possibles interaccions, l'ESL és un inductor dèbil del CYP3A4 i un inhibidor del CYP2C19, motiu pel qual cal ajustar-ne la dosi en els pacients tractats amb altres medicaments que es metabolitzen per aquestes vies.^{1, 5}

Lloc en la terapèutica

L'ESL és un nou anticomicial de tercera generació, químicament relacionat amb la carbamazepina i l'oxcarbazepina, que s'afegeix a l'ampli arsenal terapèu-

tic disponible per al tractament adjuvant de l'epilèpsia en l'adult. L'administració durant 12 setmanes de l'ESL 800 o 1.200 mg/dia, juntament amb altres anticomicials, ha demostrat que redueix significativament, respecte al placebo, la freqüència de les crisis parcials simples i complexes. En general, l'ESL ha estat ben tolerada i presenta un perfil de seguretat similar al de l'oxcarbazepina. Tot i això, no es disposa d'estudis amb comparadors actius que permetin establir la superioritat respecte a l'oxcarbazepina, la carbamazepina o altres anticomicials de referència. L'ESL es presenta, per tant, com un anticomicial més de l'arsenal per al tractament de l'epilèpsia en l'adult, i que, amb un cost molt superior al dels medicaments de primera línia, es podria fer servir com alternativa. De moment, però, no és del tot clar quins pacients es podrien beneficiar més d'aquest tractament.⁵ L'Scottish Medicines Consortium ha acceptat l'ESL en les indicacions autoritzades i n'ha restringit l'ús als pacients amb epilèpsia refractària.⁸

Bibliografia

1. European Public Assessment Report: Eslicarbazepine. [Disponible a: www.ema.eu. Accedit el 12 de desembre de 2011].
2. Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P; BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50(3):454-63.
3. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P; BIA-2093-303 Investigators Study Group. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2009;120(5):281-7.
4. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;89(2-3):278-85.
5. United Kingdom Medicines Information. UKMi New drug profile: Eslicarbazepine. [Disponible a: www.nelm.nhs.uk. Accedit el 15 de desembre de 2011].
6. Halász P, Cramer JA, Hodoba D, Czlonkowska A, Guekht A, Maia J, et al. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(10):1963-9.
7. Rauchenzauner M, Luef G. Eslicarbazepine acetate for partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2011;11(12):1673-81.
8. Scottish Medicines Consortium. Eslicarbazepine Resubmission. [Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/592_09_eslicarbazepine_800mg_tablets_Zebinix_eslicarbazepine_Zebinix_Resubmission. Accedit el 16 de gener de 2012].

Fingolimod

Nom comercial: ΔGilenya®

Laboratori: Novartis Farmacèutica S.A.

Acció farmacològica: immunomodulador del receptor de l'esfingosina 1-fosfat

Presentació:

- Gilenya® 0,5 mg, 28 càpsules

PVP: 1.722,15 €

Condicions de dispensació: ús hospitalari (a Catalunya requereix l'autorització del Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de l'Esclerosi Múltiple)

Grup terapèutic: L04AA. Immunosupressors selectius

Indicació aprovada: en monoteràpia, com a tractament modificador del curs de la malaltia en esclerosi múltiple remitent, recurrent i molt activa, per als grups de pacients següents:

- pacients amb una activitat alta de la malaltia, malgrat el tractament amb un interferó beta;
- pacients amb esclerosi múltiple remitent, recurrent, greu i d'evolució ràpida, definida per 2 o més brots discapacitants en un any, i amb 1 o més lesions realçades amb gadolíni en la RM cranial o un increment significatiu de la càrrega de les lesions en T2, en comparació d'una RM anterior recent.

El fingolimod (Δ Gilenya[®]) és un nou immunomodulador oral que s'ha autoritzat per al tractament de l'esclerosi múltiple (EM). És el primer d'una nova classe de medicaments anomenats moduladors del receptor de la esfingosina 1-fosfat (S1P) i bloqueja la sortida dels limfòcits dels nòduls limfàtics, amb la qual cosa es redueix el nombre de limfòcits patològics que s'infiltra en el sistema nerviós central.¹

El fingolimod (FNG) s'ha autoritzat en segona línia de tractament i en monoteràpia, com a modificador del curs de la malaltia en els pacients amb esclerosi múltiple molt activa amb recaigudes i remissions (EMRR). La dosi recomanada és de 0,5 mg/dia. Atès que s'han detectat alteracions de l'activitat cardíaca, com a precaució, abans d'iniciar el tractament cal realitzar un ECG basal i durant les 6 hores posteriors a l'administració de la primera dosi cal fer un monitoratge electrocardiogràfic continu i mesurar la pressió arterial i la freqüència cardíaca almenys cada hora.^{1,2}

Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat de l'FNG es basa en els assajos clínics FREEDOMS i TRANSFORMS, dos estudis multicèntrics, aleatoritzats i amb cegament doble.^{3,4} L'estudi FREEDOMS va avaluar l'eficàcia de l'administració oral de FNG 0,5 mg i 1,25 mg, respecte a un placebo, durant 24 mesos i en un total de 1.272 pacients.³ Totes les variables d'eficàcia clínica i les relacionades amb la ressonància magnètica van ser favorables a l'FNG. No es van trobar, però, diferències significatives entre les dues dosis de FNG estudiades. La taxa anual de recidives va ser significativament més baixa amb FNG (0,16 i 0,8 per a FNG 1,25 mg i 0,5 mg, respectivament; $p < 0,001$) que amb el placebo (0,40), amb una reducció relativa del 60% i el 54%, respectivament.^{3,5} A més a més, els pacients tractats amb FNG van trigar més a patir una recidiva i una proporció més gran d'aquests pacients no va presentar cap recidiva durant els 24 mesos que va durar l'estudi.³

L'estudi TRANSFORMS també va comparar l'eficàcia d'una dosi oral diària de FNG 0,5 mg o 1,25 mg, respecte a una dosi setmanal intramuscular d'interferó β 1a (IFN β) 30 mg en un total de 1.292 pacients.⁴ Als 12 mesos, la taxa anual de recidives en els grups de FNG 1,25 mg i 0,5 mg (0,20 i 0,16, respectivament; $p < 0,001$) era significativament inferior a la del grup tractat amb IFN- β (0,33), i aquesta diferència era independent del tractament previ dels pacients amb modificadors de la malaltia. També el percentatge de pacients sense recidives als 12 mesos va ser significativament més alt en els grups de FNG 1,25 mg i 0,5 mg (79,8% i 82,6%, respectivament; $p < 0,001$) que en el grup d'IFN- β (69,3%). En aquest estudi no es van trobar, però, diferències significatives en ambdós medicaments quant a la progressió de la discapacitat, que va ser baixa; una dada que podria estar relacionada amb el poc temps de seguiment.^{4,7}

Perfil de seguretat

El FNG presenta un perfil de seguretat complex i heterogeni.¹ De fet, l'EMA no va autoritzar la indicació originalment sol·licitada pel laboratori, ja que considerava que la relació benefici-risc era desfavorable. Finalment, però, l'EMA va autoritzar el FNG en segona línia de tractament.⁶ Actualment, arran de la notificació de casos de morts i esdeveniments cardiovasculars greus en pacients que havien iniciat recentment el tractament amb FNG, l'EMA ha anunciat que revisarà la seva relació benefici-risc. A l'espera de l'avaluació definitiva, es recomana seguir estrictament les recomanacions de monitoratge del pacients en les 6 hores posteriors a la primera administració.²

Els efectes adversos de l'FNG són dependents de la dosi. De fet, el percentatge d'abandonament per efectes adversos en els pacients tractats amb FNG 1,25 mg ha estat del 14,2%, gairebé el doble que en els pacients tractats amb FNG 0,5 mg (7,5%) o un placebo (7,7%).³ En general, les reaccions adverses notificades amb més freqüència en els assajos clínics han estat cefalea, grip, diarrea, mal d'esquena, augment de l'activitat dels enzims hepàtics i tos. Tot i que en general la incidència d'infeccions ha estat similar per a l'FNG i el placebo, la incidència d'infeccions de les vies respiratòries baixes ha estat més alta amb l'FNG. Aquest disminueix el recompte de limfòcits perifèrics i, per tant, davant d'una infecció greu s'ha de valorar la interrupció del tractament.¹

Com que l'FNG s'ha associat a alteracions de l'activitat cardíaca, es recomana l'assessorament de l'especialista de cardiologia en els pacients amb bloqueig auriculoventricular de segon grau, síndrome del node sinusal malalt, cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca congestiva o una malaltia cardiovascular important. L'administració concomitant de l'FNG amb antiarítmics de classe IA o classe III està contraindicada.¹

L'ús de l'FNG està contraindicat en els pacients immunodeprimits o amb infeccions actives greus, com tuberculosi o hepatitis cròniques, i en els pacients amb processos cancerosos actius. S'ha de comprovar l'estat dels anticossos contra el virus de la varicel·la zòster en els pacients sense antecedents de varicel·la ni vacunació prèvia. En cas negatiu, s'ha de considerar la vacunació i retardar un mes l'inici d'aquesta.¹

Pel que fa a les possibles interaccions, l'FNG no s'ha d'administrar concomitantment amb fàrmacs antineoplàstics, immunosupressors o immunomoduladors, per tal d'evitar-ne els efectes additius. Tot i que l'FNG es metabolitza principalment pel citocrom P450 4F2/3, sembla que el CYP3A4 també hi podria estar implicat i, per aquest motiu, no se'n recomana l'ús concomitant amb fàrmacs inhibidors d'aquest enzim, com ara els inhibidors de la proteasa, els antifúngics azòlics i la claritromicina.⁷

A més a més de les activitats de farmacovigilància de rutina, s'ha posat en marxa un estudi de seguretat de 5 anys de durada on s'estan investigant efectes adversos com la hipertensió arterial, l'augment de l'activitat dels enzims hepàtics, l'edema macular, les

Principi actiu (Nom comercial)	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament mensual
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg, 28 càp.	1722,15 €	0,5 mg/dia	1722,15 €
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg, 1 vial perfusió	1760,47 €	300 mg i.v./4 sem	1760,47 €

Font de dades: Bot Plus Web. La comparació del preu és orientativa i es realitza només amb els comparadors de referència.

infeccions, els esdeveniments tromboembòlics, i les neoplàsies malignes⁶.

Lloc en la terapèutica

Els medicaments d'elecció en el tractament de l'EM són els immunomoduladors com l'IFN- β 1a, l'IFN- β 1b i l'acetat de glatiramer. Quan aquests fracassen, el natalizumab i el fingolimod es fan servir com agents de segona línia.⁶

L'FNG és el primer d'una nova classe d'immunosupressors que s'ha autoritzat per al tractament de l'EMRR. Presenta un mecanisme d'acció innovador i és el primer agent d'administració oral que s'autoritza per al tractament d'aquesta malaltia. No s'han trobat diferències en l'eficàcia de les dues dosis estudiades d'FNG (0,5 i 1,25 mg/dia). La dosi baixa, però, es va tolerar millor i és la que ha estat aprovada. L'FNG s'ha mostrat superior a l'IFN- β per reduir la taxa de recidiva i el nombre de pacients sense recidives en 12 mesos. Tot i això, hi ha certes reserves sobre la seguretat de l'FNG a llarg termini, fet que ha portat a restringir-ne l'aplicació a la pràctica clínica com a tractament de segona línia. L'FNG presenta un perfil de seguretat complex i heterogeni. Actualment, l'EMA està avaluant de nou la relació benefici-risc a causa de la notificació de casos de mort i d'esdeveniments cardíacs greus. Això exigeix el monitoratge dels riscos i les possibles complicacions, però també la posada en marxa de certes mesures que garanteixin l'ús segur d'aquest medicament.

Per tant, el lloc en la terapèutica de l'FNG estarà determinat principalment pel seu perfil de seguretat i tolerabilitat, fet que podria limitar encara més la seva aplicació a la pràctica clínica. El NICE, tot i que ha considerat el valor potencial de l'FNG, el seu mecanisme d'acció innovador i la seva administració oral, no en recomana la utilització dins de l'NHS, ja que considera que no es tracta d'un medicament cost-efectiu.⁸ Al nostre entorn, el Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de l'Esclerosi Múltiple del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya estableix els criteris d'indicació en el tractament de l'EM que es poden consultar a la web del Departament de Salut.⁹ (afegir hipervincle a següent adreça: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament:farmacologic_de_lesclerosi_multiple/pdf/criterinem2004.pdf).

Bibliografia

1. European Assessment Report. Gilenya®. [Disponible a: <http://www.ema.europa.eu>. Accedit el 12 de gener de 2012].
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Fingolimod (Gilenya®): Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo. [Disponible a: http://agamed.es/gl/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2012/NI-MUH_01-2012.htm. Accedit el 24 de gener de 2012].

3. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402-15.
5. Gasperini C, Ruggieri S. Emerging oral drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16(4):697-712.
6. CEVIME. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de uso Hospitalario. Informe de evaluación 18 / Diciembre 2011. [Disponible a: https://www6.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/nuevos_medicamentos.html. Accedit el 28 de desembre de 2011].
7. London New Drugs Group. Fingolimod for relapsing remitting multiple sclerosis. [Disponible a: www.nelm.nhs.uk. Accedit el 12 de desembre de 2011].
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple sclerosis (relapsing-remitting) -fingolimod: appraisal consultation document. [Disponible a: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave20/71/Consultation/DraftGuidance>. Accedit el 12 de gener de 2012].
9. Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de l'Esclerosi Múltiple Criteris d'indicació en el tractament de l'esclerosi múltiple. [Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament:farmacologic_de_lesclerosi_multiple/pdf/criterinem2004.pdf. Accedit 13 de febrer de 2012].

Ticagrelor

Nom comercial: ΔBrilique®

Laboratori: AstraZeneca AB

Acció farmacològica: antiagregant plaquetari; antagonista del receptor P2Y12 de l'adenosina difosfat (ADP).

Presentació:

- ΔBrilique® 90 mg, 56 comprimits recoberts **PVP:** 89,61 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica i visat d'inspecció

Grup terapèutic: B01AC24. Inhibidors de l'agregació plaquetària, excloent-hi l'heparina.

Indicació aprovada: coadministrat amb l'àcid acetilsalílic (AAS), per a la prevenció dels esdeveniments aterotrombòtics en pacients adults amb síndromes coronàries agudes (angina inestable, infart de miocardi amb elevació del segment ST o sense), incloent-hi els pacients controlats amb tractament mèdic i els sotmesos a una intervenció coronària percutània (ICP) o a un empelt de derivació d'arteria coronària (CBAG).

El ticagrelor (ΔBrilique®) és un antagonista oral reversible del receptor P2Y12 de l'adenosina difosfat (ADP) que impedeix l'activació i agregació normal de les plaquetes.¹⁻³ El TCG s'ha aprovat, administrat juntament amb l'àcid acetilsalílic (AAS), per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndromes coronàries agudes (SCA), amb una dosi inicial de càrrega de 180 mg i posteriorment una dosi de seguiment de 90 mg/12 h.⁴

Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat del TCG es basa principalment en els resultats de l'estudi PLATO, un estudi multicèntric, aleatoritzat i amb cegament doble, en un total de 18.624 pacients. Aquest estudi, amb una durada mitjana de 277 dies, va comparar el TCG (dosi de càrrega de 180 mg i dosi de manteniment 90 mg/12 h) i el clopidogrel (dosi de càrrega de 300 600 mg i dosi de seguiment de 75 mg/24 h) en la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars en pacients amb SCA, amb elevació del segment ST o sense, que rebien de manera concomitant 75 100 mg/dia d'AAS.² Als 12 mesos, la variable primària d'eficàcia

(combinació de mort per causa cardiovascular, infart de miocardi (IM) o ictus) es va presentar en un nombre més baix de pacients tractats amb TCG que en els tractats amb clopidogrel (9,8% i 11,7%, respectivament; HR = 0,84; IC 95%: 0,77-0,92; $p < 0,001$; NNT = 53). Els beneficis del tractament amb TCG respecte del clopidogrel es van atribuir principalment a una reducció significativa de l'IM (5,8% i 6,9%; HR = 0,84; $p = 0,005$) i de la mort per causa cardiovascular (4,0% i 5,1%; HR = 0,79; $p = 0,001$), però no de l'ictus (1,5% i 1,3%; HR = 1,17; $p = 0,22$). Els beneficis del TCG respecte del clopidogrel van ser constants en els subgrups de pacients mèdics o en els sotmesos a cirurgia invasiva així com en els pacients amb diabetis o amb insuficiència renal³.

No es disposa d'estudis que comparin directament el TCG amb el prasugrel. No obstant això, una meta-anàlisi de tres estudis comparatius del TCG i el prasugrel respecte al clopidogrel, va trobar que el TCG i el prasugrel són superiors al clopidogrel en la reducció del risc de mort, IM o ictus, però no s'han trobat diferències significatives quant a l'eficàcia del TCG i el prasugrel.^{1,5}

Perfil de seguretat

En l'estudi PLATO, el TCG ha estat, en general, ben tolerat. Tanmateix, la taxa d'abandonament de l'estudi pels efectes adversos ha estat més alta en el grup de pacients tractats amb TCG que en els tractats amb clopidogrel (7,4% i 6,0%, respectivament; $p < 0,001$).² En general no es van trobar diferències en la incidència d'hemorràgia greu, a excepció dels esdeveniments hemorràgics greus no relacionats amb un empelt de derivació d'artèria coronària (CABG, per la sigla anglesa), els quals van ser significativament més freqüents en el grup de pacients tractats amb TCG que en els tractats amb clopidogrel (4,5% i 3,8%; $p < 0,05$; NNH = 143). No es van observar diferències en la taxa d'hemorràgies potencialment mortals ni en les que van causar la mort. Només la incidència d'hemorràgia intracranial mortal va ser més alta en el grup de pacients tractats amb TCG (0,1% i 0,001%; $p = 0,02$).³

Els efectes adversos associats amb més freqüència a aquest fàrmac són l'hemorràgia gastrointestinal, l'hemorràgia subcutània o dèrmica, els hematomes, l'epistaxi i la dispnea (que s'especula que podria estar relacionada amb una sobrecàrrega d'adenosina que causaria una broncoconstricció transitòria).^{1,4} També s'ha associat l'ús d'aquest fàrmac a un increment de les concentracions sèriques de creatinina i àcid úric,

i a una incidència alta de pauses ventriculars durant només la primera setmana de tractament.^{1,2}

Aquest medicament està contraindicat en pacients amb hemorràgia activa, antecedents d'hemorràgia intracranial, en casos d'insuficiència hepàtica moderada o greu i en els pacients tractats amb fàrmacs que són inhibidors potents del CYP3A4, com per exemple el ketoconazole, la claritromicina, la nefazodona, el ritonavir i l'atazanavir, ja que el TCG és un substrat d'aquest enzim i la seva concentració podria augmentar considerablement.⁴

Cal ser prudent a l'hora d'administrar el TCG als pacients amb predisposició a sagnar, als que prenen altres fàrmacs que poden incrementar el risc d'hemorràgies i als pacients amb antecedents d'asma, malalties pulmonars obstructives, hiperuricèmia o artritis gotosa.¹

Lloc en la terapèutica

El TCG és un nou antiagregant plaquetari que, en combinació amb l'AAS, ha demostrat que és més eficaç que el clopidogrel en la reducció de taxa combinada de mort cardiovascular, IM i ictus en pacients amb SCA. Encara que no s'ha observat un increment significatiu de la incidència d'hemorràgia greu, el seu ús es podria associar a un risc més alt d'hemorràgia intracranial. Manquen, però, estudis que avaluin l'eficàcia i la seguretat del TCG més enllà dels 12 mesos de tractament o que comparin aquest fàrmac directament amb el prasugrel.

A diferència del clopidogrel i el prasugrel, el TCG no és un profàrmac, presenta un inici d'acció més ràpid i és un inhibidor reversible del receptor d'ADP, fet que es tradueix en una activitat plaquetària normal 2 o 3 dies després de la retirada del tractament, en comparació dels 5-10 dies del clopidogrel.⁶ Ara bé, té l'inconvenient que s'ha d'administrar dos cops al dia i, a més a més, el seu cost és considerablement superior al del clopidogrel.

El TCG i el prasugrel són antiagregants plaquetaris més potents que el clopidogrel, la qual cosa implica un risc més baix d'esdeveniments aterotrombòtics i, teòricament, un risc més alt d'hemorràgies. Tot i que en els estudis suggereixen que el TCG no incrementa significativament el risc d'hemorràgies greus, cal tenir en compte que se'n desconeix la seguretat a llarg termini. Per tant, davant l'àmplia experiència d'ús de la combinació de clopidogrel i AAS, es recomana que es continuï fent servir els agents de primera línia en

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament (28 dies)
Ticagrelor Brilique®	90 mg 56 comprimits recoberts	89,61 €	Dosi càrrega: 180 mg Dosi seguiment: 90 mg/12h	89,61 €
Prasugrel Efiect®	10 mg 28 comprimits recoberts	63,38 €	Dosi càrrega: 60 mg	57,68 € - 63,38 €
	10 mg 90 comprimits recoberts	131,76 €	Dosi seguiment: 5-10 mg/24h	
	5 mg 28 comprimits recoberts	57,68 €		
Clopidogrel EFG, Plavix®, Iscover®	75 mg 28 comprimits recoberts	21,04 €	75 mg/24h	21,04 €

Font de dades: Bot Plus Web. La comparació del preu és orientativa i es realitza només amb els comparadors de referència.

la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics associats al SCA i reservar el TCG per als pacients que es poden beneficiar més del tractament. En aquest sentit, el NICE n'ha aprovat l'ús en combinació amb l'AAS, durant un màxim d'un any, com a opció en el tractament del SCA en els pacients:⁷


- amb IM amb elevació del segment ST amb intenció de ser tractats amb ICP,
- amb IM sense elevació del segment ST o
- ingressats a l'hospital amb angina inestable, diagnòstic confirmat i que compleixen alguna de les característiques següents: més de 60 anys, o amb antecedents d'IM, derivació d'artèria coronària, malaltia arterial coronària amb una estenosi mínima del 50% en un mínim de dos vasos sanguinis, accident cerebrovascular, atac isquèmic transitori, estenosi de la caròtida com a mínim del 50%, revascularització cerebral, diabetis mellitus, malaltia arterial perifèrica o disfunció renal crònica (depuració de creatinina inferior a 60 ml/min).

Conflicte d'interès:

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

Bibliografia

1. Ticagrelor for acute coronary syndrome? Drug Ther Bull 2011;49(6):66-8.
2. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361(11):1045-57.
3. MTRAC review: Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. [Disponible a: <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/Summaries/T/Ticagrelor.pdf>. Accedit el 28 de desembre de 2011].
4. Ficha técnica Brilique. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf. Accedit el 28 de desembre de 2011].
5. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, et al. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. Int J Cardiol 2011 ;150(3):325-31.
6. Stone GW. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? Lancet. 2010;375(9711):263-5.
7. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE. December 2011. [Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13588/56819/56819.pdf>. Accedit el 4 de gener de 2012].



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic
<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Gener 2012**

En el proper número: **Tractament de l'enuresi nocturna**

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^a José Gaspar, Rosa Madrdejos, 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/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

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

