

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2011 (II)

Laura Diego y Laia Robert

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña
(CedimCat)

Introducción

En este *Boletín* se revisan brevemente algunas de las novedades terapéuticas comercializadas durante el segundo semestre del año 2011. Se han seleccionado los fármacos que puedan resultar más interesantes, sea porque son los primeros de una nueva clase de medicamentos o por su posible impacto en la práctica clínica o los presupuestos, pero también por las ventajas potenciales que puedan ofrecer. En esta ocasión se ha elegido el **denosumab (Dmab), la eslicarbazepina (ESL), el fingolimod (FNG) y el ticagrelor (TCG)**. Como en ediciones anteriores, las monografías de cada medicamento cuentan con un breve resumen de sus características, una síntesis de la evidencia de su eficacia y seguridad en las indicaciones aprobadas, además de las potenciales ventajas y desventajas respecto a las alternativas terapéuticas disponibles. Sin embargo, no se trata de una revisión exhaustiva y, por este motivo, al final del documento hay el listado de las referencias bibliográficas más relevantes.

Sin embargo, se debe recordar que son nuevos medicamentos y, por tanto, disponemos de una evidencia limitada de su uso. En los medicamentos introducidos recientemente en el mercado es especialmente importante notificar las sospechas de reacciones adversas, debido a que constituyen una fuente importante de información que contribuye a definir el perfil de seguridad de las novedades terapéuticas. Se pueden hacer las notificaciones en la siguiente dirección electrónica: <https://www.icf.uab.es/farmavigila/tarjetag/formulario/targeta.asp>.

Denosumab

Nombre comercial: Prolia®

Laboratorio: Amgen S.A.

Acción farmacológica: anticuerpo monoclonal que se une con mucha afinidad al ligando del receptor RANK (RANKL) y bloquea la formación de nuevos osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea.

Presentación:

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

Condiciones de dispensación: receta médica

Refrigeración (FR)

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

Indicación aprobada:

- tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo alto de fracturas;
- tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con un riesgo alto de fracturas.

El denosumab (Δ Prolia®) es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une con una alta afinidad y especificidad al ligando del receptor RANK (RANKL), un factor de diferenciación osteoclástica.¹⁻³ El bloqueo del complejo RANK-RANKL reduce la formación, la funcionalidad y la supervivencia de los osteoclastos, disminuyendo así la resorción ósea e incrementando la densidad mineral ósea (DMO).⁴

Eficacia clínica

El Denosumab (Dmab), está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo alto de fracturas y en la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata.² La dosis habitual es de 60 mg cada 6 meses por vía subcutánea.

1. Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

El estudio FREEDOM es el único que ha evaluado la eficacia del Dmab en la incidencia de nuevas fracturas. Se trata de un estudio pivotal, fase III, aleatorizado y comparativo con placebo, en el que se asignaron aleatoriamente 7808 mujeres posmenopáusicas (edad media de 72 años) con una DMO baja y un riesgo alto de fracturas, a recibir tratamiento con Dmab (60 mg / 6 meses, por vía subcutánea) o placebo. A los 3 años, el Dmab mostró una incidencia inferior, respecto al placebo, de nuevas fracturas vertebrales (2,3% y 7,2%, respectivamente; RR = 0,32 [IC 95%: 0,26 - 0,41; p <0,001]), no vertebrales (6,5% y 8,0% respectivamente; HR = 0,80 [IC 95%: 0,67 - 0,95; p = 0,01]) y de cadera (0,7% y 1,2%; respectivamente HR = 0,60 [IC 95%: 0,37 - 0,97; p = 0,04]).⁵

El resto de estudios han evaluado principalmente el efecto de Dmab sobre la DMO y otros marcadores óseos. En el estudio DEFEND (n = 332), comparativo con placebo, la DMO en la columna lumbar aumentó significativamente un 6,5% en el grupo de mujeres tratadas con Dmab, mientras que disminuyó un 0,6% en el grupo placebo (p <0,0001).⁶ Con un comparador activo, se han realizado dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y de doble simulación, que han comparado la DMO de cadera después de la administración de Dmab (60 mg / 6 meses, por vía subcutánea) o alendronato (70 mg / semana, por vía oral), durante 12 meses, en 1693 mujeres posmenopáusicas con una DMO baja. En el estudio DECIDE (n = 1.189), el aumento de la DMO en la cadera de las mujeres tratadas con Dmab fue significativamente superior al grupo tratado con alendronato (3,5% y 2,6%, respectivamente; p <0,0001). Este aumento de la DMO no sólo fue significativo en la cadera, sino también en otras localizaciones.⁷ La superioridad del Dmab respecto al alendronato se confirmó en el estudio STAND, en 504 mujeres posmenopáusicas que habían recibido alendronato (70 mg / semana) durante 6 meses. A los 12 meses de tratamiento, el incremento de la DMO en la cadera fue significativamente superior en las mujeres que habían cambiado el tratamiento de alendronato a Dmab (1,90%), respecto a las que continuaron el tratamiento con alendronato (1,05%; p <0,0001). Este mayor incremento de la DMO en el grupo de Dmab se observó también en otras localizaciones como la columna lumbar y el cuello femoral.^{8,9}

2. Pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata

La evidencia de eficacia del Dmab en esta indicación se basa en el estudio HALT, un ensayo clínico comparativo con placebo, realizado en 1.468 hombres sometidos a terapia de privación androgénica para el cáncer de próstata y con una DMO baja. Después de 24 meses de tratamiento, el aumento de la DMO en la columna lumbar fue del 5,6% en los pacientes tratados con Dmab, mientras que disminuyó un 1,0% en el grupo de hombres tratados con placebo (p <0,001).¹⁰ A los 36 meses, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, definida en el estudio como variable secundaria, fue significativamente más baja con el Dmab que con el placebo (1,5% y 3,9%; RR = 0,72; IC 95%: 0,19 - 0,78; NNT = 42; p = 0,006).

Perfil de seguridad

Dado que el Dmab es un anticuerpo monoclonal, la preocupación más importante en relación con la seguridad a largo plazo son los posibles efectos sobre el sistema inmunitario, ya que RANKL se expresa también en las células inmunitarias. Aunque en el estudio FREEDOM no se ha observado un incremento significativo de las infecciones graves ni de las neoplasias, la incidencia de eccema (3%) y celulitis (0,3%) que requirieron hospitalización fue más alta en el grupo de mujeres tratadas con Dmab que en las tratadas con el placebo.^{5,9}

En general, los efectos adversos notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron artralgia, nasofaringitis, dolor de espalda, dolor musculoesque-

lético, hipercolesterolemia y cistitis.^{4,9} Pese a tener en cuenta el uso de calcio y vitamina D en los estudios, se observó que el porcentaje de pacientes tratados con Dmab en los que la concentración plasmática de calcio disminuyó por debajo de los 8,5 mg/dl fue más alto que en los pacientes tratados con placebo (1,7% y 0,4%, respectivamente), pero ningún episodio de hipocalcemia requirió la interrupción del tratamiento.⁴ Precisamente, la hipocalcemia es una contraindicación para el tratamiento con Dmab, y antes de iniciarlo es necesario asegurarse de que los pacientes con predisposición a la hipocalcemia reciban un aporte suficiente de calcio y vitamina D.^{1,2}

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados con bifosfonatos y también con Dmab.² Dado que el Dmab inhibe la remodelación ósea, las consecuencias a largo plazo de sus efectos adversos, como la osteonecrosis de la mandíbula, las fracturas atípicas o un retraso en la curación de las fracturas, son de momento desconocidas.⁴

Lugar en terapéutica

Actualmente se considera que los bifosfonatos son los fármacos de primera línea en la prevención de fracturas osteoporóticas por fragilidad en mujeres postmenopáusicas.^{12,13} Concretamente el alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico IV son los que presentan una evidencia más sólida, ya que han demostrado que reducen la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.^{12,14,15}

El Dmab tiene un mecanismo de acción innovador y es el primer anticuerpo monoclonal que se autoriza para el tratamiento de esta enfermedad. Presenta la ventaja de una administración cada 6 meses pero, sin embargo, la inyección subcutánea se podría considerar como un inconveniente en algunos pacientes. Además hay que tener en cuenta que su precio es superior al de las alternativas disponibles. El Dmab ha demostrado que reduce la incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas, no vertebrales y de cadera en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, sólo ha demostrado su superioridad respecto a los bifosfonatos (alendronato) en el aumento de la DMO. En los ensayos clínicos el Dmab ha sido, en general, bien tolerado y los efectos adversos fueron de carácter moderado o leve. Aunque los datos de seguridad a largo plazo son limitados y se desconocen los posibles efectos sobre las células inmunitarias y el riesgo de aparición de infecciones o neoplasias, los datos de seguridad a 5 años concuerdan con las de los estudios publicados anteriormente y no se han observado problemas de seguridad adicionales.¹⁶

En nuestro entorno, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos ha considerado que el Dmab no representa un avance terapéutico.¹⁵ Por este motivo se recomienda que se sigan prescribiendo los agentes considerados de primera línea en el tratamiento para la prevención de fracturas en la osteoporosis postmenopáusica. El uso del Dmab debería reservarse como alternativa, y personalizar el tratamiento teniendo en cuenta los factores de riesgo de fracturas y las comorbilidades asociadas. En esta línea, el NICE considera el Dmab como una opción de tratamiento en

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio del tratamiento anual
Denosumab Prolia®	60 mg, una jeringa precargada 1 ml	240,15 €	60 mg / 6 meses	480,30 €
Alendronato semanal EFG	70 mg, 4 comprimidos	14,71 €	70 mg / semana	176,52 €
Risedronato semanal EFG	35 mg, 4 comprimidos	22,12 €	35 mg / semana	265,44 €

Fuente de datos: Bot Plus Web. La comparación del precio es orientativa y se realiza sólo con los comparadores de referencia.

la prevención primaria y secundaria de fracturas osteoporóticas sólo en mujeres postmenopáusicas, con un riesgo alto de fracturas, y que no puedan cumplir con un tratamiento con alendronato, risedronato o etidronato, ya sea porque no toleran estos fármacos o porque están contraindicados. Además, para prescribir el Dmab en prevención primaria, establece que los pacientes cumplan varias características relacionadas con la edad y la puntuación en la escala T-score, y que además presenten determinados factores de riesgo como antecedentes familiares de fractura de cadera, ingesta de alcohol superior a 4 unidades / día o artritis reumatoide.¹⁷

En relación con la segunda indicación en la prevención de fracturas en hombres sometidos a terapia de privación hormonal para el cáncer de próstata, la evidencia de la su eficacia es limitada. Un único estudio ha mostrado que el Dmab incrementa significativamente la DMO en estos pacientes, pero presenta la limitación de que no dispone de un comparador activo y que no incluye la incidencia de nuevas fracturas vertebrales como variable primaria de eficacia. En todo caso, aunque se trate de una indicación menor, hay que tener en cuenta que el Dmab es el primer medicamento que se autoriza en esta indicación.

Bibliografía

- Denosumab (Prolia). NPS RADAR. [Disponible en: http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0015/114135/Denosumab.pdf. Accedido el 2 de enero de 2012].
- Prolia. European Medicines Agency. [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jisenabled=true. Accedido el 2 de enero 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 en: <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, Lilliestol 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 en: <http://www.nlm.nih.gov/eln/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Denosumab-for-osteoporosis/>. Accedido el 3 de enero 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, Hernandez 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 en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_osteoporosi_aatrm2010_vcompleta.pdf. Accedido el 3 de enero de 2012].

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

15. Denosumab. Informe de evaluación. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. [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/denosumab_informe.pdf. Accedido el 26 de enero de 2012].

16. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, Czerwiecki 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. [Publicación electrónica previa a impresión].

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

Eslicarbazepina

Nombre comercial: Δ Zebinix®

Laboratorio: Bial Industrial Farmaceutica S.A.

Acción farmacológica: antiepileptico

Presentación:

- Zebinix® 800 mg, 30 comprimidos

PVP: 187,52 €

Condiciones de dispensación: receta médica

Grupo terapéutico: N03AF. Antiepilepticos: carboxamidas

Indicación aprobada: terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con generalización secundaria o sin ella.

La eslicarbazepina acetato (ΔZebinix®) es un nuevo anticomicial, químicamente relacionado con la carbamazepina y la oxcarbazepina, que se ha autorizado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria. La eslicarbazepina (ESL) bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje. Se administra una vez al día. La dosis inicial es de 400 mg/día, y después de una o dos semanas se incrementa hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 800 mg/día. En función de la respuesta individual se puede aumentar, en una o dos semanas, hasta una dosis máxima de 1.200 mg/día. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.¹

Eficacia clínica

La evidencia de la eficacia y la seguridad de la ESL se basa en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, y con un diseño similar, en los que se ha comparado la administración de ESL 400 mg/día (sólo en dos estudios), 800 mg/día y 1.200 mg/día versus placebo, durante 12 semanas, en un total de 1.049 pacientes que, a pesar de recibir tratamiento estable con 1-3 antiepilepticos, habían sufrido al menos 4 crisis parciales refractarias en 4 semanas.^{2,3,4} La variable primaria de eficacia es la frecuencia de crisis durante las 12 semanas del tratamiento estandarizado a 4 semanas. En los tres estudios, la ESL mostró una reducción significativa de la frecuencia de las crisis (simples y complejas)

Principio activo (Nombre comercial)	Presentaciones	Pauta recomendada	PVP	Precio del tratamiento mensual
Eslicarbazepina (Δ Zebinix [®])	800 mg, 30 comp.	800 mg / día Máx. 1.200 mg / día	187,52 €	187,52 - 281,28 €
Oxcarbazepina EFG	300 mg, 100 comp.	600-2.400 mg / día	22,10 €	13,25 - 53,28 €
	600 mg, 100 comp.		44,19 €	
Carbamazepina EFG	200 mg, 100 comp.	800-1.200 mg / día	4,14 €	4,77 - 11,23 €
	200 mg, 50 comp.		3,12 €	
	400 mg, 100 comp.		7,96 €	
	400 mg, 30 comp.		3,12 €	

Fuente de datos: Bot Plus Web y British National Formulary (62^o ed.). La comparación del precio es orientativa y se realiza sólo con los comparadores de referencia.

con las dosis de 800 mg/día y 1.200 mg/día, respecto al placebo, pero no con la dosis de 400 mg/día.⁵ Los resultados del análisis conjunto de los tres estudios ponen de manifiesto que, tras 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de crisis epilépticas se reduce significativamente en los grupos de pacientes tratados con ESL, de una frecuencia basal de 13 crisis/4 semanas a una frecuencia de 9,8 (DE \pm 14,79) y 9,0 (DE \pm 13,10) crisis/4 semanas, en los grupos de 800 mg/día y 1.200 mg/día, respectivamente. También se estudió el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento (definido como una reducción del \geq 50% de la frecuencia de las crisis), que fue significativamente más alto en los grupos de ESL (36,3% con ESL 800 mg/día y 43,5% con ESL 1.200 mg/día, $p \leq 0,001$), que en el grupo placebo (21,5%).¹ Los datos de eficacia a largo plazo son escasos, se limitan a un estudio ($n = 312$) con un diseño abierto y de un año de duración, y sugieren que el efecto de la ESL se mantiene a lo largo del tiempo.^{1,6}

Perfil de seguridad

En los ensayos clínicos la ESL ha sido, en general, bien tolerado. La tasa de abandonos por efectos adversos ha sido del 4,5% (placebo), 11,6% (ESL 800 mg/día) y 19,3% (ESL 1.200 mg/día).⁷ Los efectos adversos que se notificaron más frecuentemente fueron mareo (20,7%), somnolencia (12,7%), cefalea (10,5%), diplopía (7,5%), náuseas (6,8%) y vómitos (5,2%), que se manifestaron principalmente durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, con más frecuencia, en los pacientes que recibieron tratamiento concomitante con carbamazepina.^{1,5,7}

Aunque no hay estudios comparativos, la ESL presenta un perfil de seguridad similar al de la oxcarbazepina. Sin embargo, parece que la incidencia de eritema (2%) y hiponatremia (1%) sería más baja.⁷ Para evitar efectos aditivos, ESL no debe administrarse concomitantemente con oxcarbazepina. Dado que en los ensayos clínicos se observaron alteraciones del ECG, concretamente una prolongación leve del intervalo PR, no se recomienda administrar la ESL a los pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, y debe administrarse con precaución en los pacientes que toman de manera concomitante medicamentos que prolongan el intervalo PR. En relación con las posibles interacciones, ESL es un inductor débil del CYP3A4 y un inhibidor del CYP2C19, por lo que debe ajustarse su dosis en los pacientes tratados con otros medicamentos que se metabolizan por estas vías.^{1, 5}

Lugar en terapéutica

La ESL es un nuevo anticonvulsivo de tercera generación, químicamente relacionado con la carbamazepina y la oxcarbazepina, que se añade al amplio arsenal

terapéutico disponible para el tratamiento adyuvante de la epilepsia en el adulto. La administración de ESL 800 o 1.200 mg/día durante 12 semanas, junto con otros anticonvulsivos, reduce significativamente la frecuencia de crisis parciales simples y complejas respecto a placebo. En general, la ESL se tolera correctamente y presenta un perfil de seguridad similar al de oxcarbazepina. Sin embargo, no se dispone de estudios con comparadores activos que permitan establecer la superioridad respecto a oxcarbazepina, carbamazepina u otros anticonvulsivos de referencia. ESL se presenta como un anticonvulsivo más del arsenal para el tratamiento de la epilepsia en el adulto, con un coste muy superior al de los medicamentos de primera línea, que se podría utilizar como alternativa terapéutica. Sin embargo, actualmente no se ha definido correctamente qué pacientes podrían beneficiarse más de este tratamiento.⁵ El Scottish Medicines Consortium ha aprobado la ESL en las indicaciones autorizadas y ha restringido su uso a los pacientes con epilepsia refractaria.⁸

Bibliografía

- European Public Assessment Report: Eslicarbazepine. [Disponible en: www.ema.eu. Accedido el 12 de diciembre de 2011].
- Elger C, Halasz 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.
- 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.
- 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.
- United Kingdom Medicines Information. UKMi New drug profile: Eslicarbazepine. [Disponible en: www.nelm.nhs.uk. Accedido el 15 de diciembre de 2011].
- Halasz 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.
- Rauchenzauner M, Luef G. Eslicarbazepine acetate for partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2011;11(12):1673-81.
- Scottish Medicines Consortium. Eslicarbazepine Resubmission. [Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/592_09_eslicarbazepine_800mg_tablets_Zebinix_/eslicarbazepine_Zebinix_Resubmission. Accedido el 16 de enero de 2012].

Fingolimod

Nombre comercial: Δ Gilenya[®]

Laboratorio: Novartis Farmacéutica S.A.

Acción farmacológica: inmunomodulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato

Presentación:

• Gilenya[®] 0,5 mg, 28 cápsulas

PVP: 1.722,15 €

Condiciones de dispensación: uso hospitalario (en Cataluña requiere la autorización del Consejo Asesor sobre el Tratamiento Farmacológico de la Esclerosis Múltiple)

Grupo terapéutico: L04AA. Inmunosupresores selectivos

Indicación aprobada: en monoterapia, como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en esclerosis múltiple remitente, recurrente y muy activa, para:

- pacientes con una alta actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento con interferón beta;
- pacientes con esclerosis múltiple remitente, recurrente, grave y de evolución rápida, definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga de las lesiones en T2, en comparación con una RM anterior reciente.

Fingolimod (Δ Gilenya®) es un nuevo inmunomodulador oral que se ha autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM). Es el primero de una nueva clase de medicamentos llamados moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P) y bloquea la salida de los linfocitos de los nódulos linfáticos, con lo cual se reduce el número de linfocitos patogénicos que se infiltran en el sistema nervioso central.¹

Fingolimod (FNG) se ha autorizado en segunda línea de tratamiento, en monoterapia, como modificador del curso de la enfermedad en los pacientes con esclerosis múltiple muy activa con recaídas y remisiones (EMRR). La dosis recomendada es de 0,5 mg/día. Debido a la reciente detección de alteraciones en la actividad cardíaca, como precaución se debe realizar un ECG basal antes de iniciar el tratamiento y durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis hay que hacer una monitorización electrocardiográfica continua, y medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca al menos cada hora.^{1,2}

Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad del FNG se basa en los ensayos clínicos FREEDOMS y TRANSFORMS, dos estudios multicéntricos, aleatorizados y doble ciego.^{3,4} El estudio FREEDOMS evaluó la eficacia de la administración oral de FNG 0,5 mg y 1,25 mg, comparado con placebo, durante 24 meses en un total de 1.272 pacientes.³ Todas las variables de eficacia clínica y las relacionadas con la resonancia magnética fueron favorables al FNG. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las dos dosis de FNG estudiadas. La tasa anual de recidivas fue significativamente más baja con FNG (0,16 y 0,8 para FNG 1,25 mg y 0,5 mg, respectivamente; $p < 0,001$) que con placebo (0,40), con una reducción relativa del 60% y el 54%, respectivamente.^{3,5} Además, los pacientes tratados con FNG tardaron más en padecer una recidiva, y una mayor proporción de estos pacientes no presentaron ninguna recidiva durante los 24 meses que duró el estudio.³

El estudio TRANSFORMS también comparó la eficacia de una dosis oral diaria de FNG 0,5 mg o 1,25 mg, respecto a una dosis semanal intramuscular de interferón β 1a (IFN β) 30 mg en un total de 1.292 pacientes.⁴ A los 12 meses, la tasa anual de recidivas en los grupos de FNG 1,25 mg y 0,5 mg (0,20 y 0,16, respectivamente; $p < 0,001$) era significativamente inferior a la del grupo tratado con IFN- β (0,33), y esta diferencia era independiente del tratamiento previo con modificadores de la enfermedad. También el porcentaje de pacientes sin recidivas a los 12 meses fue significativamente más alto en los grupos de FNG 1,25 mg y 0,5 mg (79,8% y 82,6%, respectivamente; $p < 0,001$) que en el grupo de IFN- β (69,3%). Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en ambos medicamentos en cuanto a la progresión de la discapacidad, que fue baja; un dato que podría estar relacionado con el poco tiempo de seguimiento.^{4,7}

Perfil de seguridad

El FNG presenta un perfil de seguridad complejo y heterogéneo.¹ De hecho, la EMA no autorizó la indicación originalmente solicitada por el laboratorio, ya que consideraba que la relación beneficio-riesgo era desfavorable. Finalmente, la EMA autorizó el FNG en segunda línea de tratamiento.⁶ Actualmente, a raíz de la notificación de casos de muerte y eventos cardiovasculares graves en pacientes que habían iniciado recientemente el tratamiento con FNG, la EMA ha anunciado que revisará su relación beneficio-riesgo. A la espera de la evaluación definitiva, se recomienda seguir estrictamente las recomendaciones de monitorización de los pacientes durante las 6 horas posteriores a la primera administración.²

Los efectos adversos del FNG son dependientes de la dosis. De hecho, el porcentaje de abandono por efectos adversos en los pacientes tratados con FNG 1,25 mg ha sido del 14,2%, casi el doble que en los pacientes tratados con FNG 0,5 mg (7,5%) o placebo (7,7%).³ En general, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos han sido cefalea, gripe, diarrea, dolor de espalda, aumento de la actividad de las enzimas hepáticas y tos. Aunque en general la incidencia de infecciones ha sido similar para FNG y placebo, la incidencia de infecciones de las vías respiratorias bajas ha sido más alta con FNG. Este fármaco disminuye el recuento de linfocitos periféricos y, por tanto, ante una infección grave se debe valorar la interrupción del tratamiento.¹

Debido a que FNG se ha asociado con alteraciones de la actividad cardíaca, se recomienda el asesoramiento por parte del cardiólogo en los pacientes con bloqueo aurículoventricular de segundo grado, síndrome del nodo sinusal enfermo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva o una enfermedad cardiovascular importante. La administración concomitante de FNG con antiarrítmicos de clase IA o III está contraindicada.¹

El uso de FNG está contraindicado en los pacientes inmunodeprimidos o con infecciones activas graves, como tuberculosis o hepatitis crónicas, y en los pacientes con procesos cancerosos activos. Se comprobará el estado de los anticuerpos contra el virus de la varicela zóster en los pacientes sin antecedentes de varicela ni vacunación previa. En caso negativo, se debe considerar la vacunación y retrasar un mes el inicio de ésta.¹

En cuanto a las posibles interacciones, no se debe administrar FNG concomitantemente con fármacos antineoplásicos, inmunosupresores o inmunomoduladores, para evitar los efectos aditivos. Aunque el FNG se metaboliza principalmente por el citocromo P450 4F2/3, parece que el CYP3A4 también podría estar implicado y, por este motivo, no se recomienda su uso concomitante con fármacos inhibidores de esta enzima, como los inhibidores de la proteasa, los antifúngicos azólicos y la claritromicina.⁷

Además de las actividades de farmacovigilancia de rutina, se ha puesto en marcha un estudio de seguridad de 5 años de duración donde se están investigando efectos adversos como la hipertensión arterial, el aumento de la actividad de las enzimas hepáticas,

Principio activo (Nombre comercial)	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio del tratamiento mensual
Fingolimod (Gilenya®)	0,5 mg, 28 cáps.	1.722,15 €	0,5 mg/día	1.722,15 €
Natalizumab (Tysabri®)	300 mg, 1 vial perfusión	1.760,47 €	300 mg iv c/4 sem	1.760,47 €

Fuente de datos: Bot Plus Web. La comparación del precio es orientativa y se realiza sólo con los comparadores de referencia.

el edema macular, las infecciones, los eventos tromboembólicos y las neoplasias malignas.⁶

Lugar en terapéutica

Los medicamentos de elección en el tratamiento de la EM son los inmunomoduladores como el IFN-β 1a, el IFN-β 1b y el acetato de glatirámico. Cuando estos fracasan, natalizumab y fingolimod se utilizan como agentes de segunda línea.⁶

FNG es el primer fármaco de una nueva clase de inmunosupresores que se ha autorizado para el tratamiento de la EMRR. Presenta un mecanismo de acción innovador y es el primer agente de administración oral que se autoriza para el tratamiento de esta enfermedad. No se han encontrado diferencias en la eficacia de las dos dosis estudiadas de FNG (0,5 y 1,25 mg/día). La dosis baja, sin embargo, se toleró mejor y es la que ha sido aprobada. El FNG se ha mostrado superior al IFN-β para reducir la tasa de recidiva y el número de pacientes sin recidivas en 12 meses. Sin embargo, hay ciertas reservas sobre la seguridad de FNG a largo plazo, lo que ha llevado restringir su aplicación en la práctica clínica como tratamiento de segunda línea. El FNG presenta un perfil de seguridad complejo y heterogéneo. Actualmente, la EMA está evaluando de nuevo la relación beneficio-riesgo debido a la notificación de casos de muerte y eventos cardíacos graves. Esto exige la monitorización de los riesgos y las posibles complicaciones, pero también la puesta en marcha de ciertas medidas que garanticen el uso seguro de este medicamento.

Por tanto, el lugar en terapéutica del FNG estará determinado principalmente por su perfil de seguridad y tolerabilidad, lo que podría limitar aún más su aplicación en la práctica clínica. El NICE, aunque ha considerado el valor potencial de FNG, su mecanismo de acción innovador y su administración oral, no recomienda su utilización dentro del NHS, ya que considera que no se trata de un medicamento coste-efectivo.⁸ En nuestro entorno, el Consejo Asesor sobre el Tratamiento Farmacológico de la Esclerosis Múltiple del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña establece los criterios de indicación en el tratamiento de la EM, que se pueden consultar en la web del Departamento de Salud.⁹ (Añadir hipervínculo a la siguiente dirección: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Profesionales/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament:farmacologic_de_lesclerosi_multiple/pdf/criterinem2004.pdf).

Bibliografía

1. European Assessment Report. GilenyaR. [Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>. Accedido el 12 de enero de 2012].
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Fingolimod (GilenyaR): Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo. [Disponible en: http://agened.es/gi/informa/notasInformativas/medicamentosUsol-Humano/seguridad/2012/NI-MUH_01-2012.htm. Accedido el 24 de enero de 2012].
3. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A pla-

cebo-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 en: https://www6.euskadi.net/r85-pkce-vi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/nuevos_medicamentos.html. Accedido el 28 de diciembre de 2011].

7. London New Drugs Group. Fingolimod for relapsing remitting multiple sclerosis. [Disponible en: www.nem.nhs.uk. Accedido el 12 de diciembre de 2011].

8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple sclerosis (relapsing-remitting)-fingolimod: appraisal consultation document. [Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave20/71/Consultation/DraftGuidance>. Accedido el 12 de enero de 2012].

9. Consell Assessor sobre el Tractament Farmacologic de l'Esclerosi Multiple Criteris d'indicacio en el tractament de l'esclerosi multiple. [Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Profesionales/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament:farmacologic_de_lesclerosi_multiple/pdf/criter_nem2004.pdf. Accedido 13 de febrero de 2012].

Ticagrelor

Nombre comercial: Δ Brilique®

Laboratori: AstraZeneca AB

Acción farmacológica: antiagregante plaquetario; antagonista del receptor P2Y12 de la adenosina difosfato (ADP).

Presentación:

- Δ Brilique® 90 mg, 56 comprimidos recubiertos

PVP: 89,61 €

Condiciones de dispensación: receta médica y visado de inspección

Grupo terapéutico: B01AC24. Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo la heparina.

Indicación aprobada: coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), incluyendo los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (CBAG).

Ticagrelor (Δ Brilique®) es un antagonista oral reversible del receptor P2Y12 de la adenosina difosfato (ADP) que impide la activación y agregación normal de las plaquetas.¹⁻³ El TCG se ha aprobado, administrado junto con ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA), a una dosis inicial de carga de 180 mg y posteriormente una dosis de seguimiento de 90 mg/12 h.⁴

Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad del TCG se basan principalmente en los resultados del estudio PLATO, un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que incluye un total de 18.624 pacientes. Este estudio, con una duración media de 277 días, comparó TCG (dosis de carga de 180 mg y dosis de mantenimiento 90 mg/12 h) y clopidogrel (dosis de carga de 300 - 600 mg y dosis de seguimiento de 75 mg/24 h) en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con SCA, con o sin elevación del segmento ST, que recibían de forma concomitante 75 - 100 mg/día de AAS.² A los 12 meses, la variable primaria de eficacia (combinación de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio (IM) o ictus) se presentó en un número más bajo de pacientes tratados con TCG que en los tratados con clopidogrel (9,8% y 11,7%, respectivamente;

HR = 0,84, IC 95%: 0,77 - 0,92; p <0,001; NNT = 53). Los beneficios del tratamiento con TCG respecto a clopidogrel se atribuyeron principalmente a una reducción significativa del IM (5,8% y 6,9%; HR = 0,84; p = 0,005) y de la muerte por causa cardiovascular (4,0% y 5,1%; HR = 0,79; p = 0,001), pero no del ictus (1,5% y 1,3%; HR = 1,17; p = 0,22). Los beneficios de TCG respecto a clopidogrel fueron constantes en los subgrupos de pacientes médicos o en los sometidos a cirugía invasiva, así como en los pacientes con diabetes o con insuficiencia renal.³

No se dispone de estudios que comparen directamente TCG y prasugrel. Sin embargo, un metanálisis de tres estudios comparativos de TCG y prasugrel respecto a clopidogrel, concluyó que TCG y prasugrel son superiores a clopidogrel en la reducción del riesgo de muerte, IM o ictus, pero no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia de TCG y prasugrel.^{1,5}

Perfil de seguridad

El estudio PLATO concluye que TCG, en general, se tolera correctamente. Sin embargo, la tasa de abandono del estudio a causa de los efectos adversos ha sido más alta en el grupo de pacientes tratados con TCG que en los tratados con clopidogrel (7,4% y 6,0%, respectivamente; p < 0,001).² En general no se encontraron diferencias en la incidencia de hemorragia grave, a excepción de los eventos hemorrágicos graves no relacionados con un injerto de derivación de arteria coronaria (CABG, por la sigla inglesa), los cuales fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con TCG que en los tratados con clopidogrel (4,5% y 3,8%; p <0,05; NNH = 143). No se observaron diferencias en la tasa de hemorragias potencialmente mortales ni en las que causaron muerte. Sólo la incidencia de hemorragia intracraneal mortal fue más alta en el grupo de pacientes tratados con TCG (0,1% y 0,001%; p = 0,02).³

Los efectos adversos asociados con más frecuencia a este fármaco son la hemorragia gastrointestinal, la hemorragia subcutánea o dérmica, los hematomas, la epistaxis y la disnea (que se especula que podría estar relacionada con una sobrecarga de adenosina que causaría una broncoconstricción transitoria).^{1,4} También se ha asociado el uso de este fármaco a un incremento de las concentraciones séricas de creatinina y ácido úrico, y a una incidencia alta de pausas ventriculares sólo durante la primera semana de tratamiento.^{1,2}

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hemorragia activa, antecedentes de hemorragia

intracraneal, en casos de insuficiencia hepática moderada o grave y en los pacientes tratados con fármacos que sean inhibidores potentes del CYP3A4, como por ejemplo ketoconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir, ya que el TCG es un sustrato de esta enzima y su concentración podría aumentar considerablemente.⁴

Se debe tener prudencia a la hora de administrar TCG en pacientes con predisposición a sangrar, pacientes que toman otros fármacos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia y pacientes con antecedentes de asma, enfermedades pulmonares obstructivas, hiperuricemia o artritis gotosa.¹

Lugar en terapéutica

El TCG es un nuevo antiagregante plaquetario que, en combinación con el AAS, ha demostrado ser más eficaz que clopidogrel en la reducción de la tasa combinada de muerte cardiovascular, IM e ictus en pacientes con SCA. Aunque no se ha observado un incremento significativo de la incidencia de hemorragia grave, su uso se podría asociar a un riesgo más alto de hemorragia intracraneal. Sin embargo, faltan estudios que evalúen la eficacia y la seguridad de TCG más allá de los 12 meses de tratamiento o que comparen este fármaco directamente con prasugrel.

A diferencia de clopidogrel y prasugrel, el TCG no es un profármaco, presenta un inicio de acción más rápido y es un inhibidor reversible del receptor de ADP, lo que se traduce en una actividad plaquetaria normal 2 o 3 días después de la retirada del tratamiento, en comparación a los 5-10 días del clopidogrel.⁶ Ahora bien, tiene el inconveniente de que debe administrarse dos veces al día y, además, su coste es considerablemente superior al de clopidogrel.

TCG y prasugrel son antiagregantes plaquetarios más potentes que clopidogrel, lo que implica un riesgo más bajo de eventos aterotrombóticos y, teóricamente, un riesgo más alto de hemorragias. Aunque los estudios sugieren que TCG no incrementa significativamente el riesgo de hemorragias graves, hay que tener en cuenta que se desconoce la seguridad a largo plazo. Por tanto, ante la amplia experiencia de uso de la combinación de clopidogrel y AAS, se recomienda que se continúen utilizando los agentes de primera línea en la prevención de eventos aterotrombóticos asociados al SCA, y reservar TCG para los pacientes que se pueden beneficiar más del tratamiento. En este sentido, el NICE ha aprobado su uso en combinación con AAS, durante un periodo máximo de un año, como opción en el tratamiento del SCA en los pacientes:⁷

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio del tratamiento (28 días)
Ticagrelor Brilique®	90 mg	89,61 €	Dosis carga: 180 mg Dosis seguimiento: 90 mg/12h	89,61 €
	56 comp recubiertos			
Prasugrel Efiect®	10 mg	63,38 €	Dosis carga: 60 mg Dosis seguimiento: 5 - 10 mg/24h	57,68 - 63,38 €
	28 comp recubiertos			
	10 mg	131,76 €		
	90 comp recubiertos			
5 mg	57,68 €			
Clopidogrel EFG, Plavix®, Iscover®	75 mg	21,04 €	75 mg/24h	21,04 €
	28 comp recubiertos			

Fuente de datos: Bot Plus Web. La comparación del precio es orientativa y se realiza sólo con los comparadores de referencia.

- con IM con elevación del segmento ST con intención de ser tratados con ICP,
- con IM sin elevación del segmento ST o
- ingresados en el hospital con angina inestable, diagnóstico confirmado y que cumplen alguna de las siguientes características: más de 60 años, o con antecedentes de IM, derivación de arteria coronaria, enfermedad arterial coronaria con una estenosis mínima del 50% en un mínimo de dos vasos sanguíneos, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, estenosis de la carótida como mínimo del 50%, revascularización cerebral, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica o disfunción renal crónica (depuración de creatinina inferior a 60 ml/min).

Conflicto de interés:

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

Bibliografía

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 en: <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/Summaries/T/Ticagrelor.pdf>. Accedido el 28 de diciembre de 2011].
4. Ficha técnica Brilique. [Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf. Accedido el 28 de diciembre 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 en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13588/56819/56819.pdf>. Accedido el 4 de enero de 2012].

Visítad la web:

www.cedimcat.info



Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- **CIM virtual.** Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- **Buscador de medicamentos** con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir **un plan de medicación personalitzado** para el paciente

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Fecha de redacción: **Enero 2012**

En el próximo número: **Tratamiento de la enuresis 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

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

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composición y impresión: 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**



<http://medicaments.gencat.cat>