Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 22, núm. 10. 2010. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2010 (II)

Laura Diego
Centro de Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat)

Dronedarona

Nombre comercial: ▲ Multaq®
Laboratorio: Sanofi-Aventis SA
Acción farmacológica: antiarrítmico
Presentaciones:
- 400 mg/60 comprimidos recubiertos **PVP:** 104,90 €
- 400 mg/100 comprimidos recubiertos **PVP:** 122,61 €

Receta médica
Grupo terapéutico: C01BD. Antiarrítmicos clase III.
Indicaciones aprobadas: prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de FA, o que padecen FA no permanente.

Dronedarona (▲ Multaq®) es un nuevo antiarrítmico relacionado estructuralmente con amiodarona, pero sin átomo de yodo. Ejerce su acción mediante el bloqueo de varios canales iónicos relacionados con la formación del potencial cardíaco y su propagación. Presenta propiedades de las cuatro clases de antiarrítmicos según la escala de Vaughan-Williams y, además, una acción antianginosa, ya que produce un aumento del flujo coronario.[1]

Dronedarona (DRN) se ha aprobado en la prevención de la recurrencia de la fibrilación auricular (FA) o en la reducción de la frecuencia ventricular en pacientes con FA no permanente. En esta indicación, la dosis recomendada es de 400 mg/12 h con las comidas.[1]

Varios ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego han comparado la eficacia y la seguridad de DRN respecto a placebo y sólo en un estudio se ha comparado con amiodarona. Los resultados de dos ensayos clínicos de diseño idéntico se han combinado y publicado conjuntamente.[2] Un total de 1.237 pacientes que habían tenido al menos un episodio de FA en los últimos tres meses se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento con DRN 400 mg/12 h o al grupo tratado con placebo durante doce meses. La variable principal de eficacia, la media de tiempo hasta la aparición de la primera recurrencia, fue superior con DNR que con placebo (116 días con DRN y 53 con placebo). También se redujo la tasa de recurrencia de FA a los doce meses: 64,1% con DRN y 75,2% con placebo (HR = 0,75; IC95%: 0,65 0,87; p <0,001). Estos resultados positivos se confirmaron en el tercer ensayo clínico, también aleatorizado y doble ciego, en 4.628 pacientes con FA persistente, paroxística o con aleteo (*flutter*), que fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con DRN 400 mg/12 h o al grupo tratado con placebo durante 21 meses.[3] La variable principal de eficacia (primera hospitalización debida a un evento cardiovascular o muerte por cualquier causa) ocurrió en un número de pacientes significativamente más bajo en el grupo tratado con DRN (31,9% respecto al 39,4% del grupo tratado con placebo; HR = 0,76; IC95%: 0,69 0,84; p <0,001; NNT = 13). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cualquier causa (6% con DRN y 5% con placebo). En el único ensayo clínico con un comparador activo, se ha comparado la eficacia de DRN 400 mg/12 h respecto a amiodarona (600 mg/24 h de inicio y mantenimiento con 200 mg/24 h) en un total de 504 pacientes con FA persistente que recibían anticoagulantes y en los que la cardioversión estaba indicada.[4] En relación a la variable principal de eficacia, los pacientes tratados con DRN presentaban un porcentaje más alto de recurrencia de FA a los doce meses (75,1% respecto al 58,8% con amiodarona; HR = 1,59; IC95%: 1,28 1,98; p <0,0001). Otra revisión en la que se comparaba indirectamente la eficacia de ambos medicamentos sugiere también que amiodarona es más eficaz que DRN en la prevención de la recurrencia de FA (OR = 0,49; IC95%: 0,37 0,63; p <0,001). Sin embargo, las diferencias entre las poblaciones estudiadas dificultan la obtención de conclusiones definitivas.[5, 6]

En cuanto a la seguridad, en general los pacientes han tolerado bien DRN en los ensayos clínicos. La tasa de abandonos en el grupo tratado con DRN

era más alta que en el grupo tratado con placebo (11,8% y 7,7% respectivamente), lo que se atribuyó fundamentalmente a las reacciones adversas gastrointestinales. Los efectos adversos notificados con más frecuencia fueron diarrea, náuseas, dispepsia, bradicardia, erupción, fatiga y astenia.[6] Aunque en el ensayo clínico comparativo con amiodarona se observó una incidencia más alta de reacciones gastrointestinales en el grupo de pacientes tratados con DRN, los acontecimientos tiroideos se presentaron con menos frecuencia. Sin embargo, las notificaciones de reacciones adversas postcomercialización han asociado el uso de DRN a alteraciones hepáticas y daño hepatocelular, incluyendo dos casos graves que requirieron trasplante. Como precaución, se recomienda monitorizar la actividad hepática antes de empezar el tratamiento y posteriormente, mensualmente, durante los primeros seis meses, a los nueve y doce meses, y después periódicamente. Se debe suspender el tratamiento en caso de que la concentración de alanina aminotransferasa (ALT) aumente hasta más del triple de su valor normal más alto. Adicionalmente, se recomienda informar a los pacientes para que contacten con su profesional sanitario de referencia en caso de que presenten síntomas de hepatotoxicidad.[7]

DRN está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) de clase III y IV, según la escala de la New York Heart Association (NYHA), ya que en un ensayo clínico en pacientes hospitalizados por IC y disfunción sistólica ventricular izquierda se observó un exceso de mortalidad en el grupo de pacientes tratados con DRN (8,1% respecto al 3,8% en el grupo tratado con placebo; $p = 0{,}003$). Esta mortalidad era debida fundamentalmente a un empeoramiento de la IC, lo que provocó que el estudio terminara prematuramente.8 El uso de DRN también está contraindicado en otros pacientes con bloqueo sinusal, bradicardia, prolongación del intervalo QTc (o que toman medicamentos que pueden inducir *torsade de pointes*) e insuficiencia hepática grave.[1]

Conclusión

DRN se desarrolló con la intención de encontrar un fármaco alternativo con un mejor perfil de seguridad que amiodarona, ya que esta última, aunque es un agente antifibrilatorio potente y efectivo, está asociada a efectos pulmonares y tiroideos adversos.

En los ensayos clínicos comparativos con placebo, DRN ha demostrado su eficacia a la hora de retrasar la recurrencia de la FA y disminuir el ritmo ventricular en los pacientes con FA no permanente. Sin embargo, no se han detectado diferencias en la mortalidad. En el único estudio disponible con un comparador activo, se observa que DNR es menos eficaz que amiodarona a corto plazo, pero presenta unas características de seguridad diferentes y, por tanto, podría ser de utilidad en determinadas poblaciones. Entre sus ventajas, DNR no requiere un ajuste de dosis en pacientes que toman anticoagulantes antagonistas de la vitamina K y, además, disminuye la necesidad de monitorización de la actividad tiroidea y pulmonar. Sin embargo, dado el incremento del riesgo de alteraciones hepáticas, se debe monitorizar la actividad hepática antes y durante el tratamiento con DRN. De sus inconvenientes cabe destacar que es menos eficaz que amiodarona, que debe administrarse dos veces al día, que no dispone de ninguna presentación inyectable, que presenta menos experiencia de uso y que tiene un precio considerablemente superior al de las alternativas establecidas.

DRN se presenta como alternativa a amiodarona en los pacientes que no la toleran por su toxicidad o si deben evitarse posibles interacciones. En este aspecto, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomienda su utilización como agente de segunda línea en aquellos pacientes con FA no permanente en los que no se pueden controlar los síntomas con fármacos de primera línea y que presentan alguno de estos factores de riesgo: hipertensión que requiere tratamiento con fármacos de al menos dos clases diferentes; diabetes mellitus; historia previa de ataque isquémico transitorio, ictus o embolia sistémica; diámetro de la aurícula izquierda ≥ 50 mm; fracción de eyección ventricular izquierda <40%, edad superior a 70 años y ausencia de IC inestable (NYHA clase III o IV).[9]

Referencias

1. European Medicines Agency. Multaq Public Assessment Report. [Disponible en: www.ema.europa.eu].
2. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007; 357(10): 987-99. R
3. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(7): 668-78. R
4. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21(6): 597-605. R
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2009; 54(12): 1089-95.
6. Anonim. Dronedarone for atrial fibrillation? DTB 2010; 48(11).
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Dronedarona (MultaqR): Riesgo de alteraciones hepáticas. [Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_

Principio activo Nombre comercial	**Presentaciones**	**PVP**	**Pauta recomendada**	**Precio del tratamiento**
Amiodarona Trangorex®	200mg (30 comprimidos)	5,81 €	200 mg/24h	5,81 €/mes
	150mg, 100 viales de 3 ml	3,03 €		
	150mg, 6 viales de 3 ml	35,34 €		
Dronedarona △ Multaq®	400mg (60 comprimidos)	104,90 €	400 mg/12h	104,90 €/mes
	400mg (100 comprimidos)	122,61 €		73,57 €/mes

Base de datos: Bot Plus Web, con fecha 12-1-2011.

MUH.htm. Accedido el 5-2- 2011].
8. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2678-87. R
9. NICE Technology appraisal 197. Atrial fibrillation: dronedarone guidance. Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation. [Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13115/50469/50469.pdf. Accedido el 5-2-2011].

Golimumab

Nombre comercial: ▲ Simponi®
Laboratorio: Centocor B.V (MSD)
Acción farmacológica: antirreumático
Presentaciones:
- 50 mg, pluma precargada **PVP:** 1.219,83 €

Receta médica
Uso hospitalario
Grupo terapéutico: L04AB06. Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α).
Indicaciones aprobadas: en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la **artritis reumatoide** moderada o grave en adultos, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo el metotrexato, no ha sido adecuada. Solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la **artritis psoriásica** activa y progresiva en adultos, cuando el tratamiento con FAME no ha sido adecuado. Tratamiento de la **espondilitis anquilosante** activa y grave en adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

El golimumab (▲ Simponi®) es un anticuerpo monoclonal recombinante que se adhiere al factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α) y que se aprobó para el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.

La dosis recomendada de golimumab (GLMB) en las tres indicaciones aprobadas es de 50 mg, por vía subcutánea, una vez al mes. La respuesta clínica se debería alcanzar en 12-14 semanas y si los pacientes no presentan un beneficio clínico claro durante este periodo debería considerarse la suspensión del tratamiento. Sin embargo, en los pacientes con un peso superior a 100 kg y que no hayan respondido al tratamiento después de 3-4 semanas, se podría valorar la administración de una dosis de 100 mg/mes.[1]

Tres ensayos clínicos aleatorizados y comparativos con placebo estudiaron la eficacia de GLMB en el tratamiento de la **artritis reumatoide** (AR) moderada o grave, en pacientes sin tratamiento previo con metotrexato (MTX) (estudio GO-BEFORE);[2] con AR activa, a pesar del tratamiento con MTX (estudio GO-FORWARD);[3] o en pacientes tratados previamente con anti-TNF (estudio GO-AFTER).[4] La dosis de GLMB administrada fue de 50 o 100 mg, o bien placebo cada cuatro semanas. La respuesta al tratamiento se midió como la proporción de pacientes que conseguían una mejora del 50% en la semana 24 del tratamiento o bien del 20% en la semana 14, según los criterios del American College of Reumatology (ACR50 o ACR20, respectivamente).

En el estudio GO-BEFORE se evaluó la eficacia de la combinación de GLMB (50 o 100 mg) con MTX 20 mg semanales, en 637 pacientes que no habían sido tratados previamente con MTX.[2] Sorprendentemente, en cuanto a la mejora de la ACR50 en la semana 24, el tratamiento con GLMB 100 mg, con MTX o sin, no se mostró significativamente más eficaz que MTX en monoterapia. Sin embargo, la combinación de GLMB 50 mg y MTX mostró una mejora significativa de los signos y síntomas de la AR respecto a MTX en monoterapia. En el estudio GO-FORWARD se evaluó la eficacia de GLMB 50 o 100 mg en combinación con MTX, en 444 pacientes con AR activa, a pesar del tratamiento con MTX.[3] A las catorce semanas, la combinación de GLMB y MTX era significativamente más eficaz que MTX en monoterapia en cuanto a la mejora de la ACR20 (55,6% y 33,1%, respectivamente; p <0,001). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes tratados únicamente con GLMB 100 mg y los tratados con MTX en monoterapia (44,4% y 33,1%, respectivamente; p = 0,059).[1] Este estudio demuestra que la combinación de GLMB y MTX es más eficaz en la mejora de los síntomas de la AR que cualquiera de los tratamientos en monoterapia.[5] Por otra parte, en el estudio GO-AFTER se evaluó la eficacia de GLMB 50 o 100 mg en 461 pacientes que previamente habían recibido al menos una dosis de un anti-TNF.[4] En la semana 14, el porcentaje de pacientes de los grupos tratados con GLMB 100 mg o con GLMB 50 mg que alcanzaron el ACR20 fue más alto que en el caso de los pacientes tratados con placebo (38%, 35% y 18%, respectivamente; p <0,0001). Cuando la respuesta se analizó en función del número de anti-TNF con los que se habían tratado previamente, se observó que los pacientes del grupo combinado de GLMB que previamente habían sido tratados con uno o dos anti-TNF (pero no con tres) presentaron una mejora en el ACR20 significativamente superior respecto a placebo.[5]

Un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego ha estudiado la eficacia del GLMB en pacientes con **psoriasis artrítica** (PA) activa, a pesar del tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). En el estudio GO-REVEAL participaron 405 pacientes que no habían sido tratados previamente con anti-TNF y a los que se les permitió continuar con la dosis estándar de MTX, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides.[6] A la semana 14, el grupo de pacientes tratados con GLMB mostró una mejora significativa de los signos y síntomas respecto al grupo tratado con placebo, medida con la variable ACR20 (51% con GLMB 50 mg, 45% con GLMB 100 mg y 9% con placebo; p < 0,001), siendo estos beneficios independientes de la utilización de MTX.[1,5]

GLMB también ha mostrado beneficios en los pacientes con **espondilitis anquilosante** (EA). En el estudio GO-RAISE, un total de 365 pacientes que no habían recibido previamente ningún tratamiento biológico se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento con GLMB 50 mg o 100 mg, o al grupo tratado con placebo, durante 24 semanas.[7] La mejora en la variable principal de eficacia (Assessment in Ankylosing Spondylitis Response Criteria, ASAS20) a las catorce semanas fue significativamente más alta en el grupo tratado con GLMB que en el grupo tratado con placebo (59,4% con GLMB 50 mg, 60,0% con GLMB 100

mg y 21,8% con placebo; p <0,001) y estos resultados positivos se mantuvieron hasta la semana 24.

El perfil de seguridad del GLMB en las tres poblaciones estudiadas parece similar al de otros anti-TNF disponibles en el mercado.[1] Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente en los ensayos clínicos fueron nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas, fatiga, cefaleas y eritema en el lugar de inyección.[5] Del mismo modo que con el resto de anti-TNF, el uso de GLMB se ha asociado a un incremento del riesgo de infecciones. Por este motivo, antes de iniciar el tratamiento con este fármaco, los pacientes deben evaluarse en relación a la presencia de tuberculosis activa. En cualquier caso, se recomienda hacer un seguimiento de las pequeñas infecciones que presentan los pacientes. El uso de GLMB también se ha asociado a un incremento de las enzimas hepáticas, aunque sin llegar a provocar toxicidad hepática.[1] Teniendo en cuenta la incertidumbre relacionada con el uso de los anti-TNF a largo plazo y la aparición de neoplasias, se recomienda precaución en la prescripción de estos medicamentos en pacientes con historia previa de tumores. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave.[5]

Conclusión

GLMB es un nuevo anticuerpo monoclonal anti-TNF-α que se ha autorizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. En las tres indicaciones ha demostrado su eficacia en la mejora los síntomas respecto a placebo. Sin embargo, los estudios no muestran ningún beneficio clínico claro de la dosis de GLMB 100 mg sobre la de 50 mg. En cualquier caso, podría valorarse su uso en pacientes con peso superior a 100 kg. En los estudios realizados en pacientes con AR, se ha observado que la combinación de GLMB y MTX es más eficaz que la administración de ambos medicamentos en monoterapia. GLMB podría ser eficaz en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente a otros FAME o en aquellos que han fracasado con uno o dos anti-TNF. Por otra parte, su seguridad parece similar a las de otros anti-TNF, y las infecciones de las vías respiratorias altas son las reacciones adversas notificadas más frecuentemente.

Aunque no se dispone de ningún estudio que compare directamente GLMB con otros anti-TNF, parece que presenta una eficacia y una seguridad similares a la del resto de fármacos de la misma clase, por lo que se presenta como una alternativa más entre los anti-TNF disponibles para el tratamiento de estas tres enfermedades. En ausencia de estudios comparativos que nos permitan establecer la superioridad de un anti-TNF sobre otro y hacer una selección basada en la eficacia y la seguridad comparada, las diferencias que podemos encontrar tienen que ver con la frecuencia de administración, la experiencia de uso y el coste.

De momento, NICE no recomienda el uso de GLMB en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos que no han respondido adecuadamente a los FAME.[8] Esta recomendación preliminar se basa en datos que sugieren que GLMB no es tan eficaz como etanercept y, además, se calcula que el precio del tratamiento podría ser superior al de este último. NICE tiene previsto publicar durante el año 2011 nuevas recomendaciones en relación al uso de GLMB en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

Principio activo Nombre comercial (fecha autorización)	**Presentaciones**	**PVP**	**Pauta recomendada**	**Precio del tratamiento**
Adalimumab Humira® (08-9-2003)	40 mg (2 jeringas precargadas) 40 mg (2 plumas precargadas)	1.127,57 € 1.127,57 €	**AR, EA y AP:** 40 mg s.c., cada dos semanas	1.127,57 €/mes
Certolizumab Cimzia® (01-10-2009)	200 mg (2 jeringas precargadas)	1.044,07 €	**AR:** inicialmente 400 mg s.c., en las semanas 0, 2 y 4 Mantenimiento: 200 mg s.c., cada dos semanas	3.132,21 €/mes inicialmente 1.044,07 €/mes
Etanercept Enbrel® (03-2-2000)	25 mg (4 jeringas precargadas, 4 viales o 4 viales pediátricos) 50 mg (4 jeringas precargadas)	545,50 € 1.043,26 €	**AR, EA y AP:** 25 mg s.c., dos veces por semana. 50 mg s.c., semanalmante	1.091 €/mes 1.043,26 €/mes
Golimumab Simponi® (20-10-2009)	50 mg (1 pluma precargada)	1.219,83 €	**AR, EA y AP:** 50 mg s.c., una vez al mes, siempre el mismo día del mes	1.219,83 €/mes
Infliximab* Remicade® (13-8-1999)	100 mg (1 v ial, 20 ml)	615,88 €	**AR:** inicialmente 3 mg/kg (en infusión intravenosa durante 2 h) en las semanas 0, 2 y 6. Mantenimiento: 3 mg/kg cada ocho semanas.	**AR:** 3.880,04€/inicio y mantenimiento 646,67 €/mes
			EA: 5mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. Mantenimiento: 5mg/kg cada 6-8 semanas.	**EA:** inicio 6.466,74 € y mantenimiento (1.437,05 €/mes – 1.077,79 €/mes)
			AP: 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. Mantenimiento 5mg/kg cada 8 semanas.	**AP:** inicio 6.466,74 € y mantenimiento 1.077,79 €/mes

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; AP: artritis psoriásica. (*) Precio estimado a partir de 70 kg de peso. Base de datos: Bot Plus Web, com fecha 12-1-2011.

Referencias

1. European Medicines Agency. Simponi Public Assessment Report. [Disponible en: www.ema.europa.eu. Accedido el 12-1-2011].

2. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human antitumour necrosis factor a monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60: 2272-83. R

3. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor a given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2009; 68: 789-96. R

4. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landew R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multi centre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase III trial. Lancet 2009; 374: 210-21. R

5. London New Drugs Group. Golimumab. [Disponible en: www.nelm.nhs.uk. Accedido el 12-1-2011].

6. Kavanaugh A, Mc Innes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor a antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2009; 60: 976- 86. R

7. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum 2008; 58: 3402-12. R

8. NICE. Psoariatic arthritis - golimumab: appraisal consultation. [Disponible en: http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave19/64. Accedido el 4-2-2011].

Indacaterol

Nombre comercial: ▲ Onbrez Breezhaler®
Laboratorio: Novartis Europharm LTD
Acción farmacológica: broncodilatador
Presentaciones:
- 150 µg polvo para inhalación (30 cápsulas duras) **PVP:** 50,13 €
- 300 µg polvo para inhalación (30 cápsulas duras) **PVP:** 50,13 €

Receta médica
Grupo terapéutico: R03AC18. Agonista de larga duración de los receptores adrenérgicos β_2.
Indicaciones aprobadas: tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes adultos con obstrucción de las vías respiratorias por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El indacaterol (▲ Onbrez Breezhaler®) es un agonista los receptores adrenérgicos β_2, inhalado y de acción prolongada, con un inicio de acción rápido. Se ha aprobado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).[1]

La dosis recomendada es de una inhalación (150 µg) al día, administrada siempre a la misma hora. Bajo supervisión médica, la dosis se puede aumentar hasta 300 µg/24 h. Esta dosis ha demostrado que proporciona beneficios clínicos adicionales, especialmente en pacientes con EPOC grave. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con asma.[1]

Tres ensayos clínicos de fase III, aleatorizados, doble ciego y con un comparador activo sustentan la eficacia y la seguridad del indacaterol (IND) en el tratamiento de la EPOC.[2,3,4] Participaron pacientes de más de 40 años, con EPOC moderada o grave (según los criterios establecidos por la Global Initiative for Lung Obstructive Disease, GOLD) y antecedentes de tabaquismo. El efecto de la IND sobre la función pulmonar se midió a través de la diferencia respecto a placebo en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) a las 24 horas postdosis en la semana 12 de tratamiento (variable primaria de eficacia). La comparación del IND con salmeterol y bromuro de tiotropio fue un objetivo secundario de los estudios, mientras que la comparación con formoterol se consideró un objetivo exploratorio. Sin embargo, otros parámetros clínicamente relevantes como las exacerbaciones o el número de días con mal control se estudiaron como variables secundarias.[5]

En el estudio INVOLVE, un total de 1.732 pacientes se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento con IND 300 µg/24 h, IND 600 µg/24 h (dosis no autorizada), formoterol 12 µg/12 h o al grupo tratado con placebo, durante 52 semanas.[2] A las doce semanas, ambas dosis de IND mostraron un incremento significativo del VEF1. La diferencia entre ambas dosis de IND y placebo fue de 0,170 l (IC95%: 0,13 0,20; p <0,001) y entre formoterol y placebo fue de 0,070 l (IC95%: 0,04-0,10; p <0,001). Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 52. Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) cuestionó la relevancia clínica de estos 0,100 l (IC95%: 0,07 0,13; p <0,001) de diferencia entre el IND y el formoterol. Además, se debe tener en cuenta que la comparación entre ambos tratamientos se definió como objetivo exploratorio y que el IND se estudió a dosis máximas, mientras que en el caso de formoterol se utilizó la dosis de mantenimiento. Por estos motivos, la comparación entre ambos tratamientos no resulta apropiada.[1] IND también demostró que es más eficaz que placebo en algunas variables secundarias como el tiempo hasta la primera exacerbación o el número de días con mal control.[1]

En el estudio INHANCE, un total de 1.683 pacientes se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento con IND 150 µg/24 h, IND 300 µg/24 h, bromuro de tiotropio 18 µg/24 h (abierto) o placebo, durante 26 semanas.[3] La diferencia en el incremento del VEF1 entre ambas dosis de IND y placebo a la semana 12 fue de 0,18 l (IC98, 75%: 0,14-0,22; p <0,001), mientras que la mejora del VEF1 con bromuro de tiotropio respecto a placebo fue de 0,14 l (IC98, 75%: 0,10-0,18; p <0,001). A la semana 26, aunque IND no era significativamente más eficaz que placebo en variables secundarias como el número de días de mal control o el porcentaje de pacientes con exacerbaciones, demostró su no inferioridad respecto al bromuro de tiotropio además de su eficacia en otras variables secundarias como el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) o la puntuación en el índice de disnea.[1]

Finalmente, en el estudio INLIGHT-2 se asignaron aleatoriamente 1.002 pacientes a los grupos de tratamiento con IND 150 µg/24 h, salmeterol 50 µg/12 h o al grupo tratado con placebo, durante 26 semanas. La diferencia en el VEF1 de IND respecto a placebo en la semana 12 fue de 0,17 l (IC95%: 0,13 0,20; p <0,001), mientras que en el caso de salmeterol respecto a placebo fue de 0,11 l (IC95%: 0,07 0,14; p < 0,001). En este estudio tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de días con mal control.[4]

En general, los pacientes toleraron bien el IND en los ensayos clínicos y su perfil de seguridad es el que se puede esperar de un adrenérgico β_2 de acción prolongada. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron rinofaringitis, tos, infecciones de las vías respiratorias altas y cefaleas. Sin embargo, el efecto adverso más destacado fue la tos postinhalación que se presentó en el 30% de los pacientes tratados con IND. Parece que este efecto adverso está relacionado con la dosis y, en general, comienza inmediatamente después de la inhalación, es leve y se resuelve rápidamente sin asociarse a broncoespasmo.[1,5]

Se debe tener precaución cuando el IND se administra concomitantemente con otros medicamentos que provocan hipocalemia o cuando se administra con inhibidores del CYP3A4, ya que pueden aumentar el efecto sistémico del fármaco.[6]

Conclusión

IND ha demostrado en ensayos clínicos a corto plazo su eficacia respecto a placebo en la mejora de la actividad pulmonar (VEF1) en pacientes con EPOC moderada o grave. Los cambios observados en el VEF1 respecto a placebo oscilaron entre 0,13 y 0,18 l, que en todo momento fueron superiores a los 0,12 l que previamente habían sido establecidos como la diferencia mínima clínicamente relevante. Sin embargo, las diferencias con los comparadores activos (formoterol, bromuro de tiotropio o salmeterol) fueron más pequeñas (0,04 – 0,10 l), y aunque significativas, no se consideraron clínicamente relevantes.[5] Por otro lado, los resultados de algunas variables orientadas al paciente no han sido consistentes, como el número de exacerbaciones o los días con mal control, las cuales se han estudiado como variables secundarias. El IND, que se ha tolerado bien en los ensayos clínicos, presenta un perfil de seguridad compatible con los de otros adrenérgicos β_2 de acción prolongada, con la tos postinhalación como efecto adverso más destacable.

Teniendo en cuenta que otros adrenérgicos β_2 de acción prolongada (salmeterol y formoterol) han demostrado que reducen el número de hospitalizaciones y reagudizaciones, y que las posibles ventajas en términos de eficacia clínica parecen marginales, no se puede recomendar el uso de IND como agente de primera línea en el tratamiento de la EPOC.[6] IND presenta la ventaja de ser el primer adrenérgico β_2 de acción prolongada y administración diaria que podría ser de utilidad en algunos pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se ha estudiado en combinación con corticoides inhalados y que casi duplica el precio de las alternativas disponibles.

Referencias

1. European Medicines Agency. Onbrez-European Public Assessment Report. [Disponible en: www.ema.europa.eu].

2. Dahl R, Chung KF, Buhl R et al donde behalf of the INVOLVE Study Investigators. Efficacy of a new once-daily, long-acting inhaled β_2-agonistas indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax 2010; 65: 473-9. **R**

3. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al donde behalf of the INHANCE Study Investigators. Once daily bronchodilators for Chronic obstructive Pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 155-62. **R**

4. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. Eur Respir J 2011; 37: 273-9. **R**

5. Scottish Medicinas Consortium. Indacaterol 150 and 300 microgramos inhalation powder hard cápsulas (N 619/10). [Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/].

6. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Indacaterol. [Disponible en: http://portal.aragon.es].

Silodosina

Nombre comercial: ▲ Urorec® / ▲ Silodyx®
Laboratorio: Recordati Ireland Ltd., Almirall
Acción farmacológica: antagonista de los receptores adrenérgicos α, altamente selectivo para los localizados en la próstata.
Presentaciones:

- Urorec® 4 mg, 30 cápsulas duras **PVP:** 13,92 €
- Urorec® 8 mg, 30 cápsulas duras **PVP:** 27,85 €
- Silodyx® 4 mg, 30 cápsulas duras **PVP:** 13,92 €
- Silodyx® 8 mg, 30 cápsulas duras **PVP:** 27,85 €

Receta médica
Grupo terapéutico: G04CA04. Bloqueantes de adrenorreceptores α.
Indicaciones aprobadas: tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata.

La silodosina (▲ Silodyx® y ▲ Urorec®) es un nuevo antagonista de los receptores adrenérgicos α, altamente selectivo para los receptores α-1_A localizados fundamentalmente en la próstata y con una afinidad considerablemente inferior para los receptores adrenérgicos α-1_B del sistema cardiovascular.[1]

Se ha autorizado en el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) con una dosis recomendada de 8 mg/24 h. En caso de insuficiencia renal moderada, el tratamiento se

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio del tratamiento/mes
Indacaterol	150 µg, 30 cápsulas	50,13 €	150 µg/24 h	50,13 €
Onbrez®	300 µg, 30 cápsulas	50,13 €	Dosis máxima: 300 µg/24 h	50,13 €
Formoterol	12 µg, 60 cápsulas	22,54 €	12 µg/12 h	22,54 €
EFG*	12 µg, 50 pulsaciones aerosol	26,68 €	Dosis máxima: 24 µg/12 h	45,08 €
Salmeterol*	50 µg, 60 cápsulas	33,97 €	50 µg/12 h	33,97 €
Beglan® Betamican® Inaspir® Serevent®	25 µg, 120 pulsaciones aerosol	33,97 €	Dosis máxima: 100 µg/12 h	67,94 €

Base de datos: Bot Plus Web, con fecha 12-1-2011. (*) Precio calculado a partir del medicamento más barato.

inicia a una dosis de 4 mg/24 h y, en función de la respuesta del paciente, después de una semana se puede valorar un incremento de la dosis hasta 8 mg/24 h. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.[1]

Tres ensayos clínicos de fase III, aleatorizados y doble ciego, sustentan la eficacia de silodosina (SIL) en el tratamiento de la HBP. Los resultados de dos estudios comparativos con placebo y con un diseño idéntico se combinaron y publicaron conjuntamente.[2] Además, se dispone de un tercer estudio comparativo con tamsulosina.[3] En estos estudios participaron hombres de más de 50 años y con una puntuación en la escala International Prostate Symptoms Score (IPSS) ≥ 13, y la variable principal de eficacia era el cambio en la puntuación respecto al valor basal en la semana 12. El IPSS es un cuestionario en el que los pacientes valoran de 0 a 5 la gravedad de siete síntomas urinarios (la puntuación máxima es 35). Aunque no hay consenso sobre qué cambio de puntuación se puede considerar clínicamente relevante, en el estudio comparativo con tamsulosina la relevancia clínica se estableció en una diferencia de 2,0 puntos respecto a placebo y de 1,5 puntos entre los tratamientos activos.[1,4]

En el primer estudio, un total de 923 hombres se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento con SIL 8 mg/24 h o al grupo tratado con placebo, durante doce semanas.[2] Para el seguimiento de los datos de seguridad a largo plazo, los pacientes podían continuar, en una fase abierta, el tratamiento con SIL hasta la semana 52.[1] Los resultados combinados del estudio mostraron una mejora rápida de los síntomas urinarios en los primeros tres o cuatro días, que se confirmaron en la semana 12, en la que la diferencia en la mejora en el IPSS respecto al valor basal fue significativamente mayor en los pacientes tratados con SIL -2,8 (IC95%: -3,6 a -2,0; p <0,0001) que en los pacientes tratados con placebo. Esta superioridad de SIL respecto a placebo se evidenció también en otras variables secundarias como el flujo urinario máximo (Qmax).

En el tercer ensayo clínico, un total de 955 pacientes se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento con SIL 8 mg/24 h, tamsulosina 0,4 mg/24 h o al grupo tratado con placebo, durante doce semanas, con el objetivo de demostrar que SIL no es menos eficaz que tamsulosina.[3] Ambos tratamientos se mostraron significativamente más eficaces que placebo, con una diferencia respecto al valor basal del IPSS de -2,3 (IC95%: -3,2 a -1,4; p <0,001) en el caso de SIL y de -2,0 (IC95%: -2,9 a -1,1; p < 0,001) en el caso de tamsulosina. Sin embargo, cuando se comparó tamsulosina respecto a SIL, la diferencia de 0,3 (IC95%: -0,4 a 1,0) no logró alcanzar la significación estadística.

En general, los pacientes han tolerado bien SIL en los ensayos clínicos. La reacción adversa más frecuente fue la eyaculación retrógrada (23,6%), que en el estudio con comparador activo se presentó en un porcentaje significativamente más alto de pacientes tratados con SIL (14,2%) que con tamsulosina (2,1%) o placebo (1,1%). Este efecto adverso, que fue la causa más frecuente de abandono en los pacientes tratados con SIL, se explica precisamente por el potente antagonismo α-1A que provoca una relajación del músculo liso en las vías urinarias inferiores y el tracto genital. Sin embargo, este efecto es reversible, no afecta permanentemente la fertilidad y la mayoría de los pacientes no lo encontraron molesto.[1] Aunque SIL es muy uroselectiva, frecuentemente se comunicaron otros efectos adversos como mareo (2,1%), hipotensión ortostática (1,3%, con una incidencia similar a la observada en los estudios comparativos con placebo), congestión nasal (1,3%) y diarrea (1%).[1]

No se recomienda el uso concomitante de SIL con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α, inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol o ritonavir) o inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil o vardenafilo). Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado una incidencia más alta de hipotensión ortostática en pacientes tratados con medicamentos antihipertensivos, su administración conjunta se debe hacer con cautela debido a una posible potenciación de los efectos adversos.[5]

Conclusión

Los bloqueantes α son el tratamiento de primera elección en el tratamiento de la HBP moderada o grave, ya que reducen la contracción del músculo liso en la próstata y tienen un inicio de acción rápido.

SIL es un nuevo bloqueante α que sólo se ha comparado con tamsulosina. Ha demostrado ser más eficaz que placebo y tan eficaz como tamsulosina en la mejora de los síntomas urinarios medidos con el cambio en la puntuación de la escala IPSS a corto plazo. Aunque presenta una seguridad similar a la de otros bloqueadores α, parece que se podría asociar a una incidencia más alta de alteraciones de la eyaculación, concretamente de eyaculación retrógrada.

SIL se presenta, por tanto, como un bloqueador α más para el tratamiento de la HBP. Las diferencias en el conjunto de reacciones adversas respecto a los demás medicamentos de la misma clase hacen que SIL pueda servir como alternativa en los pacientes que no toleran otros bloqueadores α, con el inconveniente de un mayor riesgo de alteraciones en la eyaculación y un precio considerablemente más alto. Teniendo en cuenta que las ventajas de SIL respecto a las alternativas disponibles son marginales, se recomienda continuar utilizando los medicamentos que actualmente se consideran de primera línea y con los que se tiene más experiencia de uso.

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio del tratamiento/mes
Alfuzosina EFG*	10 mg, 30 comprimidos 5 mg, 60 comprimidos	11,83 € 11,83 €	10 mg/24 h	11,83 € 5,91 €
Doxazosina EFG*	2 mg, 28 comprimidos 4 mg, 28 comprimidos 8 mg, 28 comprimidos	3,78 € 7,56 € 13,12 €	2 – 4 mg/24 h Dosis máxima: 8 mg/24 h	4,05 € 8,10 € 14,05 €
Prazosina Minipres®	1 mg, 60 comprimidos 2 mg, 60 comprimidos	3,12 € 4,67 €	Dosis de inicio: 1 mg/12 h Dosis de mantenimiento: 2 mg/12 h	6,24 € 9,34 €
Silodosina Urorec® Silodyx®	4 mg, 30 cápsulas 8 mg, 30 cápsulas	13,92 € 27,85 €	Dosis habitrual: 8 mg/24 h Dosis poblaciones espciales: 4 mg/24 h	27,85 € 13,92 €
Tamsulosina EFG*	0,4 mg, 30 comprimidos	12,47 €	0,4 mg/24 h	12,47 €
Terazosina EFG*	2 mg, 15 comprimidos 5 mg, 30 comprimidos	2,45 € 8,10 €	Dosis de inicio: 1 mg/24 h Dosis de mantenimiento: 5 mg/24 h Dosis máxima: 10 mg/24 h	2,45 € 8,10 € 16,20 €

Base de datos: Bot Plus Web, con fecha 1-2-2011. (*) Precio calculado a partir del medicamento más barato.

Referencias

1. European Medicines Agency. European European Public Assessment Report. Urorec. [Disponible en: www.ema.eu. Accedido el 10-1-2011].

2. Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, Volinn W, Hoel G. Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol 2009; 181(6): 2634-40. R

3. Chapple CR, Montorsi F, Tammela TL, Wirth M, Koldewijn E, Fernandez Fernandez E et al. Silodosin Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Suspected Benign Prostatic Hyperplasia: Results of an International, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Clinical Trial Performed in Europe. Eur Urol 2010 Nov 10. [Publicación electrónica previa a impressión]. R

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG97 Guideline: The management of lower urinary tract infections in men. [Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12984/48554/48554.pdf. Accedido el 8-1-2011].

5. Silodosina. Comite Mixto de Evaluacion de Nuevos Medicamentos. [Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/2010/FET+Numero+6.htm. Accedido el 28-12-2010].

Visiteu el web:
www.cedimcat.info

CedimCat
Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- 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

Fecha de redacción: **Diciembre 2010**

En el próximo número: **Actualización del tratamiento farmacológico del tabaquismo**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.
Director: David Elvira Martinez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.
Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Troncoso Amelia, Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Feliu Anna, Begoña Eguileor, Mª José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Martin Carlos, Rosa Monteserin, Neus Rams.

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