



## NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2010 (I)

**Laura Diego**

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

### Introducció

Aquest *Butlletí* és el primer de dos números en què es revisa breument el posicionament en terapèutica d'alguns dels nous medicaments comercialitzats al nostre entorn durant l'any 2010. Tradicionalment, aquests dos números es publicaven a la fi de l'any. No obstant això, aquest any s'ha considerat que atès que les necessitats d'informació dels professionals sobre els nous medicaments són majors en el moment de la seva comercialització, els dos números d'enguany es publicaran separatament després del primer i segon semestre. Com en les ocasions anteriors, l'objectiu no és revisar totes les novetats comercialitzades, sinó que s'han escollit aquelles que poden resultar més rellevants perquè el producte és el primer d'una nova classe de medicaments, pel seu impacte potencial en la pràctica clínica o en la despesa farmacèutica, pels avantatges que ofereix enfront de les alternatives disponibles o bé per l'interès que la seva comercialització suscita. Les monografies seguiran l'estructura emprada en edicions anteriors i en la qual es recullen les característiques principals de cada medicament, una breu avaluació de l'evidència disponible en les indicacions aprovades i els avantatges que presenten enfront de les alternatives disponibles, a més del cost comparat. No obstant això, no es tracta d'una revisió exhaustiva i, per aquest motiu, al final del document podreu trobar la llista de referències bibliogràfiques i una selecció dels articles més rellevants que es marquen amb una (R).

### Certolizumab pegol

**Nom comercial:** ▲ Cimzia®

**Laboratori:** UCB PHARMA SA

**Acció farmacològica:** immunosupressor, anticòs monoclonal anti-TNF

**Presentacions:**

- 200 mg solució injectable (2 xeringues precarregades)

**PVP:** 1.044,07 €

### Recepta mèdica

**DH.** Diagnòstic hospitalari

**Grup terapèutic:** L04AB05. Inhibidors del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ )

**Indicacions aprovades:** coadministrat amb metotrexat (MTX) per al tractament de l'artritis reumatoide (AR) activa, moderada o greu, en pacients adults, quan la resposta als medicaments anti-reumàtics modificadors de la malaltia, incloent-hi el MTX, ha estat inadequada. Es pot administrar en monoteràpia quan el tractament continuat amb MTX no és adequat o no es tolera.

El certolizumab pegol (CZP) (▲ Cimzia®) és un anticòs monoclonal anti-TNF pegilat. Recentment ha estat autoritzat, en combinació amb el metotrexat (MTX), per al tractament dels pacients adults amb artritis reumatoide (AR) activa, moderada o greu, quan els medicaments anti-reumàtics modificadors de la malaltia (MARM), incloent-hi el MTX, han fracassat.<sup>1</sup> El CZP també s'ha autoritzat en monoteràpia en aquells casos en què el tractament amb MTX no és adequat o no es tolera.

La dosi inicial recomanada és de 400 mg en les setmanes 0, 2 i 4, seguida d'una dosi de manteniment de 200 mg cada dues setmanes.<sup>1</sup> El CZP s'administra en forma d'injecció subcutània, però amb una formació adequada de la tècnica d'administració, els pacients es poden autoadministrar la injecció.<sup>1,2</sup>

L'eficàcia i la seguretat del CZP en combinació amb MTX s'ha estudiat en dos assajos clínics (RAPID 1 i RAPID 2), aleatoritzats, amb cegament doble i comparatius amb un placebo, amb un disseny similar i en pacients amb AR activa, durant un total de 52 i 24 setmanes, respectivament.<sup>3,4</sup> Els pacients enrolats (n = 982 i n = 619) van continuar el tractament amb MTX i, a més a més, van rebre CZP (400 mg en les setmanes 0, 2 i 4 i, posteriorment, 200 mg o 400 mg cada dues setmanes) o un placebo. En ambdós estudis, la resposta a la setmana 24, mesurada com una millora del 20% segons els criteris de l'American College of Rheumatology (ACR20), va ser significativament superior en el grup de CZP 200 mg i 400 mg que en el grup del placebo (en l'estudi RAPID 1, 58,8%, 60,8% i 13,6%, respectivament, amb una p < 0,001; i en l'estudi RAPID 2, 57,3%,

57,6% i 8,7%, respectivament, amb una  $p < 0,001$ ). Aquests resultats positius es van mantenir significativament fins a la setmana 52 en l'estudi RAPID 1. No obstant això, en ambdós estudis, la dosi de 400 mg no va mostrar beneficis clínics clars sobre la dosi de 200 mg i les taxes d'abandonament dels estudis per manca d'eficàcia a les setmanes 12 i 14 van ser de 21%, 17% i 63%, amb CZP 200 mg, CZP 400 mg i placebo, respectivament.<sup>2,5</sup>

El CZP ha demostrat que també és eficaç quan s'administra en monoteràpia. En un estudi aleatoritzat ( $n = 220$ ), amb cegament doble i de 24 setmanes de durada, el tractament amb CZP 400 mg cada quatre setmanes (pauta no autoritzada) va mostrar una resposta ACR20 superior a la del placebo (45,5% en comparació del 9,3% amb el placebo;  $p < 0,001$ ) en el tractament de pacients per als quals un o més MARMM havien fracassat prèviament.<sup>6</sup>

Pel que fa a la seguretat, l'anàlisi conjunta dels resultats dels assajos clínics aleatoritzats i oberts mostren que, igual que amb la resta d'anti-TNF, els efectes adversos més freqüents (61,2%) amb el CZP van ser les infeccions,<sup>8</sup> de les quals les infeccions del tracte respiratori i la tuberculosi van ser les més freqüentment comunicades. Per aquest motiu es recomana seguir estretament els pacients amb AR abans, durant i després del tractament, per detectar els signes i els símptomes d'infeccions greus, ja que, a causa de la malaltia i la medicació concomitant, podrien no manifestar els símptomes típics d'infeccions com la febre.<sup>1,2</sup> El CZP està contraindicat en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva, moderada o greu, i no s'ha d'administrar en combinació amb l'anakinra i l'abatacept.<sup>7</sup>

Tot i que no és l'objecte d'aquesta revisió, cal assenyalar que el CZP es va estudiar prèviament en el tractament de la malaltia de Crohn. No obstant això,

l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va considerar que els estudis en aquesta indicació mostraven una eficàcia marginal i, per aquest motiu, va denegar-ne l'autorització de comercialització.<sup>1</sup>

## Conclusió

Actualment disposem al nostre entorn de **cinc medicaments anti-TNF autoritzats per al tractament de l'AR. Tot i que no es disposa d'estudis que els comparin directament, no sembla que hi hagi cap diferència significativa d'eficàcia o seguretat entre aquests.**<sup>8</sup> El CZP ha demostrat que és eficaç en la millora dels símptomes dels pacients amb AR per als quals els MARMM havien fracassat prèviament, quan s'administra en monoteràpia i en combinació amb MTX. També ha demostrat que és eficaç en monoteràpia, tot i que amb aquesta pauta es podrien esperar reduccions d'un 10%-20% de l'eficàcia, motiu pel qual es recomana reservar-la per als pacients en els quals el MTX està contraindicat o no el toleren. La utilització de dosis més altes que l'autoritzada no ha mostrat, però, més eficàcia. **Els beneficis clínics del tractament amb CZP haurien d'estar ben establerts en les primeres 12 setmanes de tractament. Per tant, davant la manca d'una eficàcia clara, es recomana valorar la interrupció del tractament.** Pel que fa a la seguretat, les infeccions són l'efecte advers més freqüent i per aquest motiu es recomana monitorar estretament aquests pacients.

El CZP es presenta com una alternativa més entre els agents biològics disponibles per al tractament de l'AR, que podria ser d'utilitat en els pacients per als quals han fracassat altres anti-TNF. En absència d'estudis comparatius que permetin establir la superioritat d'un anti-TNF sobre un altre, en termes d'eficàcia i seguretat, sembla que **la selecció**

Principi actiu Nom comercial (Data d'autorització)	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu tractament
<b>Adalimumab</b> Humira® (08/09/2003)	40 mg (2 xeringues precarregades)	1.127,57 €	40 mg s. c., cada dues setmanes	1.127,57 €/mes
	40 mg (2 plomes precarregades)	1.127,57 €		
<b>Certolizumab</b> ▲ Cimzia® (01/10/2009)	200 mg (2 xeringues precarregades)	1.044,07 €	Inici: 400 mg s. c., en les setmanes 0, 2 i 4 Manteniment: 200 mg s. c., cada dues setmanes	3.132,21 €/mes inicialment 1.044,07 €/mes
<b>Etanercept</b> Enbrel® (03/02/2000)	25 mg (4 xeringues precarregades o 4 vials o 4 vials pediàtrics)	545,50 €	25 mg s. c., dos cops a la setmana	1.091 €/mes
	50 mg (4 xeringues precarregades)	1.043,26 €	50 mg s. c., setmanalment	1.043,26 €/mes
<b>Golimumab</b> ▲ Simponi® (20/10/2009)	50 mg (1 ploma precarregada)	1.219,83 €	50 mg s. c. un cop al mes, sempre el mateix dia del mes	1.219,83 €/mes
<b>Infliximab</b> Remicade® (13/08/1999)	100 mg (1 vial, 20 ml)	615,88 €	Inici: 3 mg/kg (en perfusió intravenosa durant 2h) en les setmanes 0, 2 i 6. Manteniment: 3 mg/kg cada vuit setmanes	(*) 3.880,04 €/inici (*) 646,67 €/mes

Font de dades: Bot Plus web, amb data 12/10/2010.

(\*) Dades calculades a partir d'un pes de 70 kg.

**d'aquests s'hauria de basar en la seva experiència d'ús, però també en qüestions pràctiques relatives a l'administració (forma i freqüència), les preferències del pacient i el cost.**

### Referències bibliogràfiques

1. European Public Assessment Report (EPAR). Cimzia. [Disponible a: [HYPERLINK "http://www.emea.europa.eu"](http://www.emea.europa.eu) www.emea.europa.eu. Accedit 17/8/2010]
2. Anònim. Certolizumab pegol 200 mg/ml solution for injection (prefilled syringe) (Cimzia®). Scottish Medicines Consortium 2010; 590. [Disponible a: [HYPERLINK "http://www.nelm.nhs.uk"](http://www.nelm.nhs.uk) www.nelm.nhs.uk. Accedit 2/9/2010]
3. Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, van Vollenhoven R, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319-29. (R)
4. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804. (R)
5. Anònim. Certolizumab. *Aust Prescr* 2010; 33: 129-131.
6. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Boronstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 805-11. (R)
7. Anònim. Which anti TNF inhibitor for rheumatoid arthritis? *The Med Let* 2010; 52 (1338).
8. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(5): 773-86. (R)

### Prasugrel

**Nom comercial:** ▲ Efient®

**Laboratori:** Lilly

**Acció farmacològica:** antiagregant plaquetari

**Presentacions:**

- 10 mg, 28 comprimits recoberts **PVP:** 63,38 €
- 5 mg, 28 comprimits recoberts **PVP:** 57,68 €

**Recepta mèdica**

**Grup terapèutic:** B01AC. Inhibidors de l'agregació plaquetària (exclosa l'heparina)

**Indicacions aprovades:** coadministrat amb l'àcid acetilsalicílic, està indicat per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb síndrome coronària aguda (angina inestable, infart de miocardi sense elevació del segment ST) o infart de miocardi amb elevació del segment ST, sotmesos a una intervenció coronària percutània primària o aplaçada.

El prasugrel (PSG) (▲ Efient®) és un nou antiagregant plaquetari, de la família de les tienopiridines, que presenta una estructura i un mecanisme d'acció similar al del clopidogrel (CPG). Sembla que té un inici d'acció més ràpid i un efecte antiplaquetari més consistent.<sup>1,2</sup>

A Europa, el seu ús s'ha autoritzat, associat a l'àcid acetilsalicílic (AAS), per a la prevenció d'esdeveniments aterotrombòtics en pacients amb la síndrome coronària aguda (SCA) o infart de miocardi (IM) amb elevació del segment ST (IMEST), sotmesos a una intervenció coronària percutània (ICP) primària o aplaçada. En aquestes indicacions es recomana començar el tractament amb una dosi inicial de càrrega de 60 mg/dia i continuar amb una dosi de manteniment de 10 mg/dia.<sup>1</sup> De moment, però, no hi ha recomanacions específiques sobre el moment òptim per administrar la dosi de càrrega.

Les indicacions actuals del PSG es basen fonamentalment en els resultats de l'estudi TRITON-TIMI 38, un assaig clínic aleatoritzat i amb cegament doble, i

en el qual el PSG s'ha comparat amb el CPG durant 15 mesos, en 13.608 pacients amb la SCA amb una ICP programada.<sup>3</sup> Els pacients (10.074 amb angina inestable o infart de miocardi sense elevació del segment ST [IMSEST] i 3.534 amb IMEST) es van aleatoritzar a rebre PSG 10 mg/dia (60 mg de dosi de càrrega) o CPG 75 mg/dia (iniciat amb una dosi de càrrega de 300 mg/dia), ambdós fàrmacs administrats conjuntament amb AAS (75-162 mg/dia). La variable principal d'eficàcia composta de mortalitat cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal es va presentar en un nombre significativament menor de pacients en el grup de PSG que en el grup de CPG (9,9% i 12,1%, respectivament,  $p < 0,001\%$ ; HR = 0,81 [IC95%: 0,73-0,90], NNT = 46), independentment de si s'anaven a sotmetre a una ICP amb implantació de *stent* o no. Aquesta diferència entre ambdós grups es va atribuir fonamentalment a una incidència d'IM no mortal significativament més baixa en el grup de PSG que en el grup de CPG (7,3% i 9,5%, respectivament,  $p < 0,001$ ; HR = 0,76 [IC95%: 0,67-0,85]), mentre que entre ambdós grups no hi va haver diferències en la mortalitat per totes les causes. La trombosi de l'*stent*, una complicació freqüent de l'ICP, també va ser menys freqüent en els pacients tractats amb PSG.<sup>3,4</sup>

Els beneficis del PSG en la reducció dels esdeveniments isquèmics van estar acompanyats d'una incidència més alta d'hemorràgia major respecte del grup de CPG (2,4% i 1,8%, respectivament;  $p = 0,03$ ; HR = 1,32 [IC95%: 1,03-1,68]), però també d'hemorràgia potencialment mortal i, tot i que l'augment va ser petit, d'una incidència més alta d'hemorràgia mortal. A banda dels efectes adversos de caràcter hemorràgic, els més freqüents han estat la trombocitopènia i la neutropènia. Addicionalment, es va observar una incidència més alta de neoplàsies colorectals en el grup de PSG. De moment, però, no és clar que hi hagi una relació de causa-efecte i cal esperar la publicació de nous estudis.<sup>5</sup>

En el subgrup de pacients amb diabetis mellitus es va observar una eficàcia més alta, sense un increment relatiu de les hemorràgies greus, i sembla que el balanç entre benefici i risc absolut és més clar en aquests pacients.<sup>6</sup> D'altra banda, un estudi *post hoc* va identificar tres grups de pacients amb menys beneficis clínics nets i un increment absolut del risc d'hemorràgia respecte a la cohort general. Per aquest motiu, l'ús del PSG està contraindicat en els pacients amb història prèvia d'ictus o atac isquèmic transitori.<sup>3</sup> Sembla que el risc d'hemorràgia és més alt en els pacients amb un pes inferior als 60 kg i més de 75 anys d'edat i, per tant, no se'n recomana l'ús. En cas que es consideri necessari tractar el pacient amb PSG, es recomana fer servir la dosi de manteniment de 5 mg, tot i que cal destacar que no s'ha estudiat l'eficàcia ni la seguretat d'aquesta pauta.<sup>1,3</sup>

La coadministració de PSG amb medicaments que afectin la coagulació s'ha de fer amb precaució, ja que aquesta combinació pot incrementar el risc d'hemorràgia. De moment no hi ha cap prova que

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu tractament 28 dies
<b>Prasugrel</b>	5 mg, 28 comprimits recoberts	57,68 €	Dosi de càrrega 60 mg, seguiment 10 mg/dia	57,68 €
▲ Efiect®	10 mg, 28 comprimits recoberts	63,38 €		63,38 €
<b>Clopidogrel</b> EFG, Plavix®, Iscover®	75 mg, 28 comprimits recoberts	(*) 27,30 €	75 mg/dia	27,30 €

Font de dades: Bot Plus web, amb data 12/10/2010.

(\*) Dades calculades a partir del medicament genèric amb menor preu.

el PSG presenti interaccions farmacocinètiques clínicament rellevants amb altres fàrmacs, incloent-hi els inhibidors de la bomba de protons (IBP).<sup>2</sup> No obstant això, atès que la seva experiència d'ús és limitada, es recomana cautela en prescriure el PSG amb els IBP, fins que es publiquin noves dades.

## Conclusió

El PSG es presenta com a alternativa al CPG per al tractament de la SCA o l'IMEST en els pacients sotmesos a una ICP. Tanmateix, no s'ha aprovat la indicació en la prevenció dels esdeveniments isquèmics en pacients amb aterotrombosi, ictus isquèmic o malaltia arterial perifèrica establerta. Aquest fàrmac s'introdueix al mercat de manera quasi simultània a la comercialització del CPG genèric, motiu pel qual és important la diferència de preu entre ambdós medicaments. El PSG presenta alguns avantatges addicionals sobre el CPG, com un inici d'acció més ràpid, una resposta menys variable i un efecte antiplaquetari més potent, cosa que implica una reducció més gran del risc d'esdeveniments aterotrombòtics, però també un risc més alt d'hemorràgies.

**El PSG, administrat juntament amb l'AAS, ha demostrat que prevé l'IM i la trombosi de l'stent en pacients amb la SCA sotmesos a una ICP, amb el cost, però, d'augmentar el risc d'hemorràgia major.** Tot i que el perfil de risc i benefici va resultar favorable en la població general de l'estudi, de moment **els pacients amb diabetis mellitus són els que sembla que obtenen més benefici absolut del tractament.**

**El PSG s'ha de prescriure amb l'ASS (75-325 mg), ja que no s'ha estudiat en monoteràpia. En tot cas, el perfil de benefici i risc del tractament amb el PSG s'ha d'avaluar individualment i especialment en els pacients amb un risc més alt d'hemorràgies.**

De moment, i segons les proves disponibles, l'Institut Nacional de Salut i Excel·lència Clínica del Regne Unit ha considerat que l'ús del PSG només estaria justificat en els pacients amb IMEST que necessiten una ICP primària immediatament, els que han patit una trombosi de l'stent mentre rebien tractament amb CPG i els pacients amb diabetis mellitus.

## Referències bibliogràfiques

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. [Disponible a: HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu" www.ema.europa.eu. Accedit 18/8/2010]

2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention – Final appraisal determination.

[Disponible a: HYPERLINK "http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12028/45321/45321.pdf" http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12028/45321/45321.pdf. Accedit 9/9/2010]

3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb , et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357(20): 2001-15. (R)

4. The Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. Prasugrel (Efiect®) Veredict & Summary. [Disponible a: HYPERLINK "http://www.mtrac.co.uk/" http://www.mtrac.co.uk/. Accedit 18/8/2010]

5. Unger EF. Weighing benefits and risks--the FDA's review of prasugrel. N Engl J Med 2009; 361(10): 942-5.

6. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008; 118(16): 1626-36.

## Ranolazina

**Nom comercial:** ▲ Ranexa®

**Laboratori:** Menarini International Operations Luxembourg SA

**Acció farmacològica:** antianginos, el mecanisme d'acció del qual no és del tot conegut, però podria exercir la seva acció per inhibició del corrent tardà de sodi en les cèl·lules cardíaques.

**Presentacions:**

- 375 mg, 60 comprimits d'alliberació perllongada

**PVP:** 77,27 €

- 500 mg, 60 comprimits d'alliberació perllongada

**PVP:** 77,27 €

- 750 mg, 60 comprimits d'alliberació perllongada

**PVP:** 77,27 €

**Recepta mèdica**

**Grup terapèutic:** C01EB18. Altres preparats pel cor.

**Indicacions aprovades:** teràpia complementària per al tractament simptomàtic de pacients amb angina de pit estable que siguin intolerants o que no es controlin adequadament amb les teràpies antianginoses de primera línia (com ara els blocadors β o els antagonistes del calci).

La ranolazina (RNZ) (Δ Ranexa®), un derivat de la piperazina, és el primer d'una nova classe d'agents antianginosos. S'ha autoritzat com a teràpia complementària en el tractament simptomàtic de pacients amb angina de pit estable que siguin intolerants o que no es controlin adequadament amb les teràpies antianginoses de primera línia (com ara els blocadors β o els antagonistes del calci).<sup>1</sup>

El seu mecanisme d'acció no és del tot conegut, però sembla que podria inhibir el corrent tardà de sodi i atenuar les anomalies en la repolarització ventricular i la contractilitat que s'associa amb la isquèmia, per exercir uns efectes mínims sobre la pressió arterial, la freqüència cardíaca i la vasodilatació.<sup>1,2</sup>

La RNZ es presenta en comprimits d'alliberació prolongada i la dosi inicial recomanada és de 375 mg, dos cops al dia, amb posterior augment de la dosi durant 2-4 setmanes fins als 500 mg, dos cops al

Principi actiu	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu tractament 30 dies
<b>Amlodipina</b>	5 mg, 30 comprimits	3,40 €	5-10 mg/dia	3,40 €
	EFG 10 mg, 30 comprimits	6,80 €		6,80 €
<b>Atenolol</b>	50 mg, 30 comprimits	2,53 €	50-100 mg/dia	2,53 €
	EFG 100 mg, 30 comprimits	3,12 €		3,12 €
<b>Ranolazina</b>	375 mg, 500mg o 750 mg	77,27 €	375 mg/12h durant 2-4 setmanes Augmentar a 500 mg/12 h Dosi màxima: 750 mg/12h	77,27 €
▲ Ranexa®	(60 comprimits d'alliberació perllongada)			

Font de dades: BOT Plus web, amb data 12/10/2010.

(\*) Preu calculat a partir del medicament amb menor preu.

dia. En funció de la resposta es pot ajustar la dosi fins a un màxim autoritzat a Europa de 750 mg, dos cops al dia.<sup>1</sup> L'eficàcia de la RNZ, en monoteràpia o en combinació, s'ha estudiat en els assajos MARISA, CARISA i ERICA en pacients amb angina estable crònica que no havien aconseguit resultats òptims amb altres agents antianginosos.<sup>3,4,5</sup> No obstant això, només l'estudi CARISA ha estudiat la RNZ en les condicions autoritzades al nostre entorn.<sup>4,6</sup> En aquest assaig clínic aleatoritzat i amb cegament doble, la RNZ 750 mg o 1.000 mg, dos cops al dia, es va comparar amb un placebo en 825 pacients amb angina crònica estable que estaven en tractament concomitant amb atenolol 50 mg, diltiazem 180 mg o amlodipina 5 mg al dia. La variable primària d'eficàcia es va definir com la prolongació, respecte del valor basal, en la duració de la prova d'esforç (mesurada aproximadament 12 h després de l'administració de l'última dosi, en la concentració vall). A les 12 setmanes, els pacients en el grup de RNZ van mostrar un increment de temps significativament superior respecte al placebo (23,7 s [EE ± 10,9 s] en el grup de RNZ 750 mg i 24,0 s [EE ± 11,0 s] en el grup de RNZ 1.000 mg;  $p = 0,03$  en ambdós grups). No obstant això, no hi va haver diferències significatives en l'efecte entre les dosis de RNZ de 750 mg i 1.000 mg, ni en funció de l'agent antianginos que els pacients portaven de base. El tractament amb RNZ també va donar com a resultat una reducció estadísticament significativa respecte al placebo d'un episodi setmanal d'angina i en el nombre de comprimits de nitroglicerina emprats.

Els efectes adversos observats més freqüentment als assajos clínics van ser mareig, cefalees, nàusees i estrenyiment.<sup>1</sup> Així mateix, un estudi de seguretat a llarg termini ha estimat que aproximadament un 10% dels pacients abandonen el tractament amb RNZ a causa dels efectes adversos.<sup>7</sup> A més a més, els estudis MARISA i CARISA van mostrar alteracions en l'ECG i una prolongació de l'interval QTc dependent de la dosi (estimat en 2,4 ms), encara que no s'ha descrit *torsade de pointes*.<sup>7,8</sup> Per aquest motiu, l'administració de RNZ està contraindicada en els pacients amb prolongació de l'interval QTc preexistent, en els pacients tractats amb altres medicaments que prolonguen l'interval QTc (p. ex., l'amitriptilina) i en la malaltia hepàtica.<sup>8</sup>

El CYP3A4 metabolitza la RNZ, i per això aquest fàrmac presenta un gran potencial d'interaccions i no s'ha d'administrar amb inhibidors potents del CYP3A4 (p. ex., l'itraconazole, els inhibidors de la proteasa del VIH, la claritromicina, etc.) o antiarítmics de la classe IA (quinidina) o de la classe III (sotalol).<sup>1</sup>

## Conclusió

La RNZ no ha estat comparada directament amb els antianginosos de primera línia. **Aquest fàrmac ha demostrat un efecte modest en la reducció dels símptomes de l'angina i en la millora de la capacitat d'exercici en els pacients amb angina crònica estable quan s'afegeix a la teràpia antianginosa estàndard.** Tot i això, la rellevància clínica d'aquests resultats és qüestionable. Pel que fa a la seguretat, **el seu ús s'ha associat amb una prolongació de l'interval QTc i síncope.**

Per aquests motius, la RNZ es presenta com un nou antianginos amb un mecanisme d'acció innovador, del qual encara resta aclarir algunes incerteses. Es recomana, per tant, **continuar fent servir els agents considerats de primera línia, com els blocadors  $\beta$  i els antagonistes del calci, per als quals l'eficàcia i la seguretat està ben establerta**, i reservar la RNZ per als pacients en els quals hagin fracassat altres antianginosos o en els quals es consideri apropiat un tractament més agressiu.

## Referències bibliogràfiques

- Anònim. Nuevos Principios Activos. Ranolazina. Inf Ter SNS 2010; 34(1): 16.
- Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. Lancet. 2008; 372(9646): 1335-41.
- Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309-16. (R)
- Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Anti-anginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 566-75.
- The Midlands Therapeutics Review Advisory Committee (MTRAC). Ranazoline Verdict & Summary. [Disponible a: www.mtrac.co.uk. Accedit 2/8/2010]
- Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). J Am Coll Cardiol 2007; 49(10): 1027-34. (R)
- Simons M, Laham RJ. New therapies for angina pectoris. Waltham: UpToDate, 2010.

## Tolvaptan

**Nom comercial:** ▲ Samsca®

**Laboratori:** Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

**Acció farmacològica:** antagonista del receptor V2 de la vasopressina

**Presentacions:**

- 15 mg, 10 comprimits **PVP:** 869,35 €
- 30 mg, 10 comprimits **PVP:** 869,35 €

**Recepta mèdica**

**Grup terapèutic:** C03XA01. Antagonistes de la vasopressina.

Indicacions aprovades: tractament de pacients adults amb hiponatrèmia secundària a la síndrome de secreció inadequada de l'hormona diürètica (SIHAD).

La hiponatrèmia és una alteració electrolítica que és la manifestació bioquímica d'un gran nombre de malalties, s'estima que es pot presentar en el 15%-30% dels pacients hospitalitzats. La causa més freqüent d'hiponatrèmia és la síndrome de secreció inadequada de l'hormona antidiürètica (SIHAD), que està associada a diversos trastorns com neoplàsies malignes, malalties del sistema nerviós central, a més d'alguns medicaments que estimulen la secreció de vasopressina.<sup>1</sup>

El tolvaptan (TVT) (▲ Samsca®) és un nou antagonista del receptor V2 de la vasopressina que provoca una diuresi aquosa selectiva (aquaresi) sense afectar l'excreció de potassi i sodi. A Europa s'ha autoritzat per al tractament de pacients adults amb hiponatrèmia secundària a la SIHAD. S'administra per via oral i la dosi recomanada és de 15 mg/dia, la qual es pot incrementar fins a un màxim de 60 mg/dia, segons les concentracions de sodi.<sup>2</sup>

L'eficàcia i la seguretat del TVT en la hiponatrèmia secundària a la SIHAD s'ha estudiat en dos assajos clínics aleatoritzats amb cegament doble (SALT 1 i SALT 2), de disseny idèntic, en els quals el TVT es va comparar amb un placebo en pacients ambulatoris amb hiponatrèmia euvolèmica o hipervolèmica provocada per la SIHAD i altres causes subjacents.<sup>3</sup> Els pacients (n = 448) es van aleatoritzar per rebre TVT 15-60 mg/dia o un placebo durant 30 dies, a més del tractament estàndard de base, però la restricció hídrica no va ser obligatòria. La variable principal d'eficàcia va ser el canvi, respecte de la vista basal, en la mitjana diària de l'àrea sota la corba (AUC) de la concentració de sodi en els dies 4 i 30 de l'estudi. En ambdós estudis, l'increment en la mitjana de l'AUC de la concentració de sodi en el dia 4 va ser significativament superior en el grup del TVT que en el grup del placebo (3,62 mmol/l i 0,25 mmol/l, respec-

tivament, en el SALT 1; i 4,33 mmol/l i 0,42 mmol/l, respectivament, en el SALT 2;  $p < 0,001$  en ambdós estudis). Aquests resultats positius es van confirmar també per al dia 30 en ambdós estudis (6,22 mmol/l i 1,66 mmol/l en el SALT 1; i 6,20 mmol/l i 1,84 mmol/l en el SALT 2;  $p < 0,001$ ). No obstant això, l'EMEA, després de l'anàlisi dels subgrups segons la malaltia, va considerar que els beneficis clínics només eren clars en la població amb hiponatrèmia secundària a la SIHAD.<sup>2</sup> D'altra banda, un petit estudi obert d'ajustament de la dosi en 28 pacients ha mostrat que el TVT podria augmentar més les concentracions de sodi, i més ràpidament, que la restricció hídrica ( $5,7 \pm 3,2$  mmol/l i  $1,0 \pm 4,7$  mmol/l, respectivament;  $p = 0,0065$ ).<sup>4,5</sup>

En general, el TVT ha estat ben tolerat en els assajos clínics. Els efectes adversos més freqüents van ser la set (18%), la sequedat de boca (9%) i l'increment de la freqüència urinària (6%), que són compatibles amb el seu mecanisme d'acció.<sup>2</sup> De moment no s'ha comunicat cap cas de la síndrome de desmielinització osmòtica, que pot resultar d'una correcció massa ràpida de les concentracions de sodi i que, de vegades, pot provocar danys neurològics irreversibles.<sup>6,7</sup> No obstant això, el tractament s'ha de començar a l'hospital, ja que es requereix un monitoratge estret de les concentracions de sodi sèric i de l'estat volèmic per garantir que la taxa de correcció del sodi sigui l'adequada.<sup>2,6</sup>

Atès que el CYP3A4 metabolitza el TVT, es recomana precaució en cas d'administrar-lo amb altres medicaments inductors (p. ex., la rifampicina o els barbitúrics) o inhibidors (p. ex., el ketoconazole o els antibiòtics macròlids) del CYP3A4.<sup>2</sup>

## Conclusió

El TVT ha demostrat en els estudis SALT que incrementa les concentracions de sodi en els pacients amb hiponatrèmia induïda per la SIHAD. No obstant això, **l'efecte desapareix en retirar la medicació, en cas que no s'hagi resolt la causa subjacent de la hiponatrèmia.** Amb l'excepció d'un petit estudi d'ajustament de la dosi, no hi ha cap estudi que compari directament el TVT amb les alternatives actualment emprades en el tractament de la hiponatrèmia, com ara la restricció hídrica, els suplementes de sodi o la demeclociclina. A més a més, la curta durada dels estudis no permet obtenir resultats de la prognosi de la malaltia o la mortalitat.

Principi actiu	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu del tractament 30 dies
<b>Tolvaptan</b> ▲ Samsca®	15 mg, 10 comprimits 30 mg, 10 comprimits	869,35 € 869,35 €	15 mg/dia i augmentar fins a una dosi màxima de 60 mg/dia, segons els nivells de sodi.	2.608,05 €* N/A
<b>Demeclociclina</b>	Medicament estranger	N/A	300-600 mg dos cops al dia	N/A

Font de dades: Bot Plus web, amb data 12/10/2010.

(\*) Preu calculat per a una dosi de 15-30 mg/dia.

El TVT presenta un mecanisme d'acció innovador i **és el primer medicament que s'autoritza, amb un preu considerablement alt, per al tractament de la hiponatrèmia secundària a la SIHAD.** Amb les proves disponibles, **es recomana continuar utilitzant els suplementes de sodi i la restricció hídrica com a tractaments de primera línia, a més d'investigar i tractar la malaltia subjacent.** El TVT es podria reservar per als pacients amb hiponatrèmia greu, símptomes neurològics persistents atribuïbles a la hiponatrèmia i resistent al tractament convencional.

## Referències bibliogràfiques

1. Thompson CJ. Hyponatraemia: new associations and new treatments. Eur J Endocrinol 2010; 162 suppl. 1: S1-3.
2. European Medicines Agency (EMA). Samsca. European Public Assessment Report. [Disponible a: HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu" www.ema.europa.eu. Accedit 13/8/2010]
3. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl J, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatraemia. N Engl J Med 2006; 355(20): 2099-112. (R)
4. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, et al. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. Am J Cardiol 2006; 97: 1064-7. (R)
5. London New Drugs Group (LNDG). Tolvaptan. LNDG 2009. [Disponible a: HYPERLINK "http://www.nelm.nhs.uk" www.nelm.nhs.uk. Accedit 2/8/2010]
6. Sterns R. Treatment of hyponatremia: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. Waltham: UpToDate 2010.
7. Anònim. Tolvaptan for hyponatremia. The Med Let 2009; 1326.

Visiteu el web:

[www.cedimcat.info](http://www.cedimcat.info)



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

**CedimCat** ■  
Centre d'informació de  
medicaments de Catalunya

- **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: **Setembre 2010**

En el proper número: **Interaccions farmacològiques amb els antibacterians.**

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

**Director:** David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridjejos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

**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

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

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>