Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 25, núm. 7. 2014.

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2014 (I)

Laia Robert i Laura Diego.
Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

Introducción

Esta primera entrega del número de novedades terapéuticas del Boletín de Información Terapéutica revisa, como es habitual, una selección de nuevos medicamentos comercializados durante el último semestre. El primer medicamento que se revisa es el mirabegron, el primero de una nueva clase de medicamentos, los agonistas del adrenoreceptor ß3, indicado para el manejo del síndrome de la vejiga hiperactiva (Betmiga®). El segundo medicamento incluido es la lisdexamfetamina (Elvanse®), un nuevo estimulante para el manejo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad cuando el metilfenidato ha fracasado. También se revisa la combinación a dosis fijas de dos principios activos, el indacaterol y el glicopirronio (Ultibro®, Ulunar® y Xuterna®) indicados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El último medicamento seleccionado es la linaclotida (Constella®) que se trata del primer medicamento comercializado con indicación para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento moderado-grave.

Estas revisiones no son exhaustivas, sólo buscan destacar los aspectos más relevantes de la eficacia y seguridad de los medicamentos. Teniendo en cuenta que son moléculas de reciente comercialización y que sus datos de seguridad a largo plazo son limitadas, es importante notificar cualquier sospecha de reacción adversa a través del Programa de tarjeta amarilla del Centro de Farmacovigilancia de Catalunya, lo que ayudará a configurar el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos.

Mirabegron

Nombre comercial: Betmiga ▼®
Laboratorio: Astellas Pharma
Acción farmacológica: agonista selectivo del receptor beta 3 adrenérgico
Presentaciones: Betmiga® 50 mg comprimidos de liberación prolongada
PVP: 45,12 €
Condiciones de dispensación: R (receta médica)
Grupo terapéutico: G04BD. Antiespasmódicos urinarios
Indicación aprobada: tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que se puede producir en pacientes adultos con síndrome de la vejiga hiperactiva.

El síndrome de la vejiga hiperactiva (SBH) se define como la urgencia miccional, con o sin incontinencia urinaria (IU) de urgencia, que habitualmente se acompaña de un aumento de la frecuencia y/o de nicturia.[1] La prevalencia del SBH es difícil de determinar a causa de las diferencias en las definiciones y medidas de la IU empleadas en los diferentes estudios poblacionales, pero según un estudio reciente se estima que en Europa oscila cerca del 12%.[2]

Los cambios en el estilo de vida y las estrategias conservadoras se consideran la primera línea terapéutica y se incluyen la pérdida de peso, la reducción de la ingesta de fluidos, los ejercicios de entreno de la vejiga, el control de los hábitos de la micción y los ejercicios de suelo pelviano, entre otros.[3, 4] Cuando estas medidas fracasan se recomienda el tratamiento conjunto con fármacos antimuscarínicos. No hay diferencias clínicamente relevantes en eficacia entre los diferentes antimuscarínicos disponibles, los cuales ofrecen beneficios modestos y similares entre ellos, y se recomienda seleccionarlos en función de su perfil de efectos adversos y coste.[3, 5]

El mirabegron (MBG) es el primero de una nueva clase de medicamentos para el manejo del SBH. A diferencia de los medicamentos anticolinérgicos, actúa sobre los receptores ß3 del músculo detrusor relajante la musculatura lisa de la vejiga, lo que comporta

un incremento de volumen medio miccional y una disminución de la frecuencia de las contracciones no miccionales.[2] La dosis de MBG recomendada es de 50 mg una vez al día, aunque en situaciones de insuficiencia renal o hepática y en el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, como por ejemplo, el ketoconazol o el ritonavir, se recomienda reducirlo a la mitad.[2,4,6] Hay que tener en cuenta que no se podrá, de momento, administrar mirabegron en estas situaciones porque no está comercializada una presentación de 25 mg y los comprimidos de 50 mg al ser de liberación prolongada no se pueden partir.[7]

La eficacia del MBG en el SBH se basa en tres estudios de fase III, a doble ciego y comparados con placebo. Se observaron reducciones en el número de micciones cada 24 h y en el número medio de episodios de incontinencia al día que fueron superiores con MBG.[8–10] Las reducciones en el número de micciones oscilaron entre 0,42 y 0,61 micciones/24h ($p < 0,05$ a $< 0,001$) y entre 0,34 y 0,42 ($p < 0,05$ a $< 0,001$) en el número de episodios de incontinencia/24h. El análisis conjunto de los resultados muestra que el MBG disminuye respecto a placebo aproximadamente un episodio de incontinencia y una micción cada dos días.[11]

Aunque en uno de los tres estudios se ha utilizado un brazo de tratamiento abierto con tolterodina, no se dispone de estudios comparativos directos con los medicamentos antimuscarínicos de referencia.[8] A pesar de esto, el MBG parece tener una eficacia similar a los antimuscarínicos, pero con un perfil de seguridad diferente aunque no exento de efectos adversos. Entre estos efectos destacan, como más frecuentemente notificados en los estudios, la taquicardia y las infecciones del tracto urinario que se han observado en un 1,2 y un 2,9% de los pacientes, respectivamente.[4] La taquicardia y también el incremento de la frecuencia cardíaca están incluidos dentro del plan de gestión de riesgos de la EMA.[12] En general, fue bien tolerado y presentó una tasa de efectos adversos similares a placebo.[13] Respecto a la tolterodina, el MBG parece presentar una menor incidencia de sequedad de boca, efecto adverso característico de la actividad antimuscarínica. Este efecto adverso fue notificado en menos del 3% de los pacientes tratados con MBG en los tres estudios, pero entre un 8,6 y un 10% de los tratados con tolterodina.[9,10]

En lo que se refiere a las interacciones, se recomienda precaución en la administración concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho que se metabolicen vía el CYP2D[6], como por ejemplo los antiarrítmicos flecainida y propafenona o los antidepresivos tricíclicos. Además, está contraindicado en la insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal terminal, y cuando se administren concomitantemente medicamentos que alarguen el intervalo QT.[4,14]

El MGB, el primer adrenorreceptor ß3 comercializado para el SBH, ha demostrado resultados de eficacia modestos, concretamente no llega a disminuir ni un episodio de incontinencia más ni una micción al día más que placebo, lo que cuestiona la relevancia clínica de los resultados y el impacto que podría tener sobre la calidad de vida del paciente. Teniendo en cuenta que el MGB presenta un perfil de efectos adversos diferente a los medicamentos antimuscarínicos, se podría considerar una opción de tratamiento del SBH cuando estos no se toleren, estén contraindicados o bien cuando hayan fracasado.[4]

Bibliografia

1. Espuña Pons M. Vejiga hiperactiva en la mujer. Tratamiento farmacológico. Prog Obstet Ginecol. setiembre de 2007;50(09).
2. Mirabegron- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/download/ 4f697ec37a79b0afe7236cd154178ba9/Mirabegron-Verdict-Aug-13.pdf]
3. Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. NICE. 2013 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14271/65143/65143.pdf]
4. Mirabegron for overactive bladder syndrome. Drug Ther Bull. 2013;51(8):90-2.
5. Shamliyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;156(12):861-874, W301-310.
6. Ficha técnica mirabegron. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/ EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf]
7. Betmiga. BOT PLUS 2.0 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: https://botplusweb.portalfarma.com/]
8. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a ß(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013;63(2):283-95.
9. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol. 2013;189(4):1388-95.
10. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a ß(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol. 2013;63(2):296-305.
11. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronero J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013;67(7):619-32.
12. Betmiga. Assessment Report. European Medicines Agency [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment _report/human/002388/WC500137308.pdf]
13. Mirabegron. Drug Positioning Statement: treatment of overactive bladder. 2014. Coventry & Warwickshire Area Prescribing Committee. [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.coventrywarksapc.nhs.uk/Documents/A---Z-Documents-List/Documents-A---M]
14. Mirabegron - Australian Prescriber [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.australianprescriber.com/online-first/38/mirabegron-for-overactive-bladder]

Lisdexamfetamina

Nombre comercial: Elvanse ▼ ®
Laboratorio: Shire Pharmaceuticals Iberica
Acción farmacológica:
anfetamina simpaticomimética con actividad de estimulación del sistema nervioso central
Presentaciones:

Elvanse® 30 mg 30 cápsulas	**PVP:** 116,61 €
Elvanse® 50 mg 30 cápsulas	**PVP:** 116,61 €
Elvanse® 70 mg 30 cápsulas	**PVP:** 116,61 €

Condiciones de dispensación: R (receta médica); P (psicotropo anexo 1); LR (anotación al libro recetario)
Grupo terapéutico: N06BA. Simpaticomiméticos de acción central
Indicación aprobada: como parte de un programa de tratamiento integral para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un patrón de alteración de la conducta ampliamente diagnosticado entre niños y adolescentes caracterizado por hiperactividad, impulsividad y falta de atención, y que se asocia también a problemas académicos y sociales. Se trata de un trastorno de diagnóstico y manejo complejo, con muchas controversias, con riesgo de un diagnóstico erróneo, una prescripción inadecuada y problemas de seguridad en la sobreutilización de los medicamentos.[1] Adicionalmente, el nuevo DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edición 5) ha ampliado los criterios de diagnóstico en niños (pasando de los 7 a los 12 años para constatar el inicio de los síntomas) y permite el diagnóstico conjunto con el trastorno del espectro autista y asimismo relaja los criterios diagnósticos en el adulto.[2] El abordaje inicial del TDAH se basa en intervenciones psicológicas y de comportamiento mientras el tratamiento farmacológico se tiene que reservar para trastornos moderados-graves. Las guías de práctica clínica recomiendan el metilfenidato como agente de primera línea y la atomoxetina como una alternativa cuando hay tics, síndrome de Tourette, trastorno de ansiedad, abuso o riesgo de abuso con estimulantes o cuando el metilfenidato no ha sido efectivo o no se ha tolerado.[3,4]

La lisdexamfetamina (LDX) es un profármaco de la dexamfetamina (comercializada en otros países como el Reino Unido) que se administra en una única dosis diaria. Este medicamento, de la msima manera que el metilfenidato, inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina en el espacio sináptico y actúa también directamente sobre la liberación de dopamina.[5] Está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH en niños mayores de 6 años, cuando la respuesta a un tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. La dosis inicial recomendada es de 30 mg/día por la mañana y se puede incrementar 20 mg en intervalos aproximadamente semanales, hasta un máximo de 70 mg/día.[6]

El desarrollo clínico de la LDX dispone de diferentes estudios donde se ha comparado la eficacia y la seguridad de este medicamento con placebo, los cuales se recogen en la tabla 1. En estos estudios se han utilizado diferentes escalas validadas para evaluar la sintomatología del TDAH (SKAMP Rating Scale o ADHD-RSIV Rating Scale) y en todos ellos se han observado mejorías clínicas significativas por parte de la LDX respecto a placebo.[7-11] Se dispone también de un único estudio donde se ha comparado con atomoxetina (n = 267) en niños y adolescentes con respuesta previa inadecuada al metilfenidato. Las dosis óptimas medias para la LDX y la atomoxetina durante la fase de mantenimiento fueron de 53 mg/día y 40 mg/día, respectivamente. El tiempo medio hasta la respuesta clínica fue significativamente más corto, en los pacientes del grupo de la LDX (12 días IC 95% 8-16) respecto al grupo de la atomoxetina (21 días IC 95% 15-23).[12]

Tabla 1. Estudios clínicos de la LDX [7-12]

Autor y año	Diseño	n	Dosis	Duración tratamiento	Resultados de eficacia
Biederman, 2007 a	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego	290	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	4 sem	**Cambio en ADHD-RS-IV*** 1,2 (30 mg), 1,3 (50 mg), 1,6 (70 mg); p<0,001
Biederman, 2007 b	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, cruzado	52	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	3 sem	**SKAMP DS*** 0,8 vs 1,7; p<0,0001
Wigal, 2009	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, cruzado; de optimización de dosis	117	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	4 sem	**SKAMP DS score 1,5h*** -0,5 (p<0,0001)
Findling, 2011	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego	314	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	4 sem	**ADHD-RS-IV score*** -18 (30 mg), -21 (50 mg) vs -13 placebo (p? 0,0056)
Coghill, 2013	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego	336	LDX 30 mg, 70 mg Placebo	7 sem	**ADHD-RS-IV score*** -18,6; IC95%: -22 a -16;p <0,001
Dittman, 2013	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con comparador activo	267	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg ATX 40 mg, 80 mg, 100 mg	9 set	**Tiempo hasta respuesta clínica** 12 vs 21 días con ATX; p=0,001

Tabla adaptada de Elbe et al. 2010 y DTB Vol 51,10:2013. [14,5]

Nota: *Escalas usadas para evaluar la sintomatología del TDAH

Abreviaciones:

LDX: lisdexamfetamina

ATX: atomoxetina

sem: semanas

Su perfil de seguridad es similar al de otros agentes estimulantes y los efectos adversos notificados más frecuentes han sido: disminución del apetito, insomnio, sequedad de boca, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, rampas abdominales, tics, comportamientos agresivos, aturdimiento, midriasis, pirexia, malacia, pérdida de peso y alteraciones en el crecimiento. Igual que con otros estimulantes, es recomendable hacer un control estricto del peso y la altura, como mínimo cada 6 meses. Los periodos de descanso pueden permitir recuperar el ritmo de crecimiento, pero hay que retirar el fármaco de forma progresiva para evitar la depresión o la reaparición de hiperactividad. A parte del control del crecimiento, se recomienda también hacer una evaluación del estado cardiovascular del paciente antes de iniciar la terapia y de forma regular a lo largo de esta.

La LDX está contraindicada en hiperexcitabilidad o estados de agitación, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares sintomáticas y en casos de anormalidades estructurales graves del corazón.

Se recomienda precaución ante la administración de la LDX en casos de insuficiencia renal y con el uso concomitante de otros fármacos simpaticomiméticos. En general, los estimulantes tienen un potencial de abuso y por tanto hay que evitar su prescripción en pacientes con historia previa de abuso, el mal uso o dependencia.[5,13] La LDX es una anfetamina que en pacientes con TDAH ha mostrado mejorías clínicas respecto a placebo y una respuesta ligeramente más rápida en comparación con la atomoxetina. Al tratarse de un profármaco que requiere activación metabólica, la LDX podría teóricamente presentar un menor potencial de abuso respecto de otros estimulantes, sin embargo, esta ventaja se tiene que evaluar en la práctica clínica. [5,13]

Bibliografía

1. Anónimo. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): ¿infra o sobrediagnosticado? ¿Infra o sobremedicalizado? Una reflexión. INFAC. 2013;21(5).
2. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. American Psychiatric Association. [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf]
3. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE. 2013 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42059/42059.pdf]
4. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Guías de práctica clínica den el SNS. 2010 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_compl.pdf]
5. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? Drug Ther Bull. 2013;51(10):114-7.
6. Ficha técnica lisdexamfetamina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77642/FT_77642.pdf]
7. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. Biol Psychiatry. 2007;62(9):970-6.
8. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. Clin Ther. 2007;29(3):450-63.
9. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L, 311 Study Group. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2009;3(1):17.
10. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50(4):395-405.
11. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. 2013;23(10):1208-18.
12. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. CNS Drugs. 2013;27(12):1081-92.
13. Lisdexamfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg caps ules (Elvanse®) Scottish Medicines Consortium. 2013 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lisdexamfetamine_dimesylate__Elvanse__FINAL_April_2013_Amended_26.04.13_for_website.pdf]
14. Elbe D, Macbride A, Reddy D. Focus on Lisdexamfetamine: A Review of its use in Child and Adolescent Psychiatry. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.2010;19(4):303-14.

Indacaterol / Glicopirronio

Nombre comercial: Ultibro ▼®Breezhaler / Xoterna ▼®Breezhaler / Ulunar ▼® Breezhaler
Laboratorio: Novartis Farmaceutica / Ferrer Internacional
Acción farmacológica: broncodilatadores
Presentaciones:
Ultibro®Breezhaler (85/43 mcg 30 cápsulas inhalación + inhalador)
PVP: 86,02 €
Xoterna®Breezhaler (85/43 mcg 30 càpsules inhalació + inhalador)
PVP: 86,02 €
Ulunar®Breezhaler (85/43 mcg 30 càpsules inhalació + inhalador)
PVP: 86,02 €

Condiciones de dispensación: R (receta médica)
Grupo terapéutico: R03AL. Adrenérgicos en combinación con anticolinérgicos

Indicación aprobada: tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los fármacos agonistas ß2-adrenérgicos de larga duración (salmeterol, formoterol, indacaterol, denominados en inglés LABA) y los fármacos antagonistas muscarínicos (como el bromuro de tiotropio, LAMA) son la base del tratamiento sintomática de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En función de los síntomas, la gravedad y las exacerbaciones, se pueden añadir otros medicamentos como corticosteroides inhalados, teofilina, inhibidores de la fosfodiesterasa IV o mucolíticos.[1,2]

Después de la aparición en el mercado de dos nuevos LAMA (el aclidinio y el glicopirronio) se comercializa la primera asociación a dosis fijas de un LABA, el indacaterol, y un LAMA, el glicopirronio, para el tratamiento de mantenimiento del EPOC. El indacaterol / glicopirroni (Ultibro®) está formulado como cápsulas duras para el uso en un inhalador Breezhaler® y la dosis recomendada es de una cápsula al día que corresponde a 85 µg de indacaterol y 43 µg de glicopirronio.[3]

Dos estudios pivotales, SHINE y SPARK, evalúan la eficacia y seguridad de la asociación de indacaterol/glicopirronio.[4,5] En el estudio SHINE (n = 2.144) se observó, como era de esperar, que la asociación de indacaterol / glicopirronio, consigue mejorías en la

función pulmonar respecto a cada medicamento en monoterapia. Las diferencias observadas en el volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada (FEV1, por las siglas en inglés) de la asociación fueron de +70mL respecto al indacaterol, +90mL respecte a glicopirronio y +200 mL respecto a placebo; p < 0,001 para las tres comparaciones).[4]

El estudio SPARK (n = 2.224) comparó los efectos de la asociación de indacaterol / glicopirronio sobre las tasas de exacerbaciones en pacientes de alto riesgo con EPOC grave respecto a la administración de glicopirronio y respecto de tiotropio, este último incluido como brazo abierto de tratamiento en el estudio. En la variable principal de eficacia el indacaterol/ glicopirronio mostró una reducción del 12% (IC 95% 0,77-0,99; p = 0,038) de las exacerbaciones moderadas o graves en comparación con el glicopirronio. Aunque esta reducción fue significativa, la EMA no la consideró clínicamente relevante ya que fue inferior al 20% [7]. En comparación con el tiotropio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, y la reducción de las exacerbaciones (variable secundaria) fue de un 10% (IC95% 0,79-1,02; p = 0,096).

Hay que tener en cuenta que las tasas anuales de exacerbaciones observadas fue de 0,84 para el indacaterol / glicopirroni, 0,95 para el glicopirronio y de 0,93 para el tiotropio. Las tasas de exacerbaciones graves que requirieron hospitalización no difirieron entre los diferentes grupos de tratamiento.[5]

En un tercer estudio, en que se comparó el efecto sobre la función pulmonar del indacaterol / glicopirronio respecto a fluticasona / salmeterol, a la semana se observó que el área bajo la curva del FEV (0-12 horas postdosis) era más grande en el grupo del indacaterol / glicopirronio (diferencia = 138mL; IC95% 100-176, p< 0,0001).[6]

En lo que se refiere a la seguridad, los efectos adversos observados en los estudios publicados están mayoritariamente relacionados con los efectos anticolinérgicos y ß-adrenérgicos de cada principio activo. En general los efectos adversos más frecuentes fueron: infecciones del sistema respiratorio superior, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, sinusitis, rinitis, cefalea, tos, dolor orofaríngeo, dispepsia, caries dentales, gastroenteritis, dolor muscuolesquelético, pirexia y dolor pectoral.[7]

El indacaterol / glicopirronio ha mostrado mejorías en la función pulmonar y reducciones en la utilización de medicación de rescate respecto a glicopirronio, indacaterol y tiotropio en monoterapia.[8] A pesar de esto, la evidencia disponible para el uso conjunto de un LAMA y un LABA es controvertida ya que en algunas variables clínicas se ha observado mejoría pero en otros no [5]. Hasta que no se disponga de ventajas orientadas al paciente y datos a largo plazo de seguridad, sería prudente reservar la asociación a dosis fijas de indacaterol y glicopirronio para aquellos pacientes candidatos a ser tratados con estos principios activos por separado. Según las directrices actuales la asociación de un LABA y un LAMA está indicada como alternativa en las siguientes situaciones: 1) en pacientes con EPOC leve-moderada con bajo riesgo de exacerbaciones, pero con síntomas significativos a pesar de una terapia con un único broncodilatador de larga durada 2) en pacientes con elevado riesgo de exacerbaciones que no toleran o en los que están contraindicados los corticoides inhalados.[1, 7, 10]

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf]
2. Guía de práctica clínica. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ICS [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/ mpoc/docs/Guia%20breu%20MPOC%20A-4%20FILMAR.pdf]
3. Ficha técnica indacaterol / glicopirronio (Ultibro). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf]
4. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-94.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013;1(3):199-209.
6. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone

in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med. 2013;1(1):51-60.

7. Ultibro Breezhaler® (indacaterol/glycopyrronium) - M aintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adults with COPD. London Medicines Evaluation Network Review. NHS. 2014 [Internet]. [Acceso: 4 de juio de 2014. Disponible en: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Ultibro_finalFeb2014.pdf]
8. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of copd: a systematic review. Chest. 2014.
9. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://www.uptodate.com]
10. Indacaterol+glycopyrronium for the treatment of COPD Indacaterol+glycopyrronium for the treatment of COPD. New Drug Evaluationa. RDTC. NHS. 2013 [Internet]. [Acceso: 4 de junio de 2014. Disponible en: http://rdtc.nhs.uk/sites/default/files/publications /nde_130_indacaterol_glycopyrronium_a.pdf]

Linaclotida

Nombre comercial: Constella®
Laboratorio: Almirall
Acción farmacológica: agonista del receptor de la guanilato-ciclasa-C
Presentaciones:
• Constella® 290 µg 28 cápsulas **PVP:** 63,82 €
Condiciones de dispensación: R (receta médica); CPD (validación sanitaria)
Grupo terapéutico: A06AX. Otros laxantes
Indicación aprobada: tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento entre moderado y grave en adultos.

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico y recurrente, de causa desconocida que se caracteriza por dolor o malestar abdominal asociado a defecación, distensión abdominal y disfunción intestinal (estreñimiento, diarrea o los dos). Se clasifica según el síntoma intestinal predominante: SII con diarrea, SII con estreñimiento, SII mixta (donde se alternan periodos de diarrea y

periodos de estreñimiento) y en algunas situaciones puede ser que los pacientes sean inclasificables según estos patrones.[1] El objetivo del tratamiento del SII es proporcionar una mejoría de los síntomas, conjuntamente con la realización de cambios en la dieta y en el estilo de vida. El tratamiento farmacológico estará basado en función del síntoma predominante en cada caso y se incluyen los laxantes, los agentes antiespasmódicos y los antidiarreicos. En situaciones que no se observe mejoría se puede considerar el uso de un antidepresivo tricíclico o de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, a pesar de no tener la indicación aprobada.[2,3]

La linaclotida es el primer medicamento con indicación aprobada para el SII con estreñimiento moderado-grave y su prescripción está restringida a casos graves y que no hayan respondido a un tratamiento previo.

Se trata de un agonista del receptor del guanilato-ciclasa C (GC-C), receptores localizados en la superficie luminal del epitelio intestinal, que conlleva una disminución del dolor visceral, un aumento de la secreción de fluidos intestinales y una aceleración del tránsito intestinal. La dosis recomendada es de 290 µg/día administrados 30 minutos antes de las comidas. El tratamiento con linaclotida se tiene que revisar y suspender si después de 4 semanas no ha habido mejoría de los síntomas.[2,4] La linaclotida ha sido evaluada en dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo en pacientes, mayoritariamente mujeres, con SII- estreñimiento. Se utilizaron los criterios de diagnóstico y clasificación Roma II, aunque ya están disponibles los Roma III, con la finalidad de mantener la coherencia con estudios anteriores.[5,6] Las variables principales de eficacia fueron:

- Tasa de respondedores de dolor abdominal o malestar a las 12 semanas. *(Definida como aquellos pacientes que como mínimo 6 semanas de las primeras 12 semanas de tratamiento presentaron mejoras del 30% o más respecto al basal, tanto en la puntuación media del peor dolor abdominal o la puntuación media de malestar abdominal a la semana; con ningún empeoramiento de las puntuaciones respecto al basal de esta semana.)*

- Tasa de respondedores del grado de alivio del SII a las 12 semanas. *(Definida como aquellos pacientes la respuesta de los cuales a la pregunta "grado de alivio" de los síntomas del SII fue "alivio considerable" o "mejoría completa" como mínimo 6 de las 12 primeras semanas del tratamiento.)*

En los dos estudios, una proporción significativamente más alta de pacientes fueron "respondedores de dolor abdominal o malestar a las 12 semanas" en el grupo de linaclotida respecto de placebo (54,8% linaclotida vs. 41,8% placebo y 54,1% linaclotida vs. 38,5% placebo, $p < 0,001$ para las dos comparaciones). También se observó esta tendencia en la tasa de respondedores del grado de alivio del SII a las 12 semanas (37% linaclotida vs. 18,5% placebo y 39,4% linaclotida vs. 16,6% placebo; $p < 0,001$ para las dos comparaciones). [4–6]

En relación con los efectos adversos de la linaclotida, la diarrea es el efecto observado con más frecuencia en los estudios (aproximadamente en un 20% de los pacientes que recibieron linaclotida respecto al 3% del grupo placebo). Se trata de un efecto adverso relacionado con su propio mecanismo de acción ya que incrementa los fluidos a la luz intestinal. Se observó que la diarrea duró más de 28 días en la mitad de los pacientes afectados, pero persistió menos de una semana en una tercera parte de los pacientes. Se desconocen los efectos en que el incremento de las secreciones de electrolitos puedan tener a largo plazo.[2,7]

Este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedades gastrointestinales de obstrucción mecánica y requiere precaución en pacientes con alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y en pacientes mayores de 65 añs. No se debe utilizar en niños y adolescentes, ya que el receptor de la GC-C puede estar sobreexpresado en estas poblaciones y ser más sensibles a sus efectos.[2,8]

A pesar de que la linaclotida ha mostrado incrementar de forma estadísticamente significativa el número de pacientes que han reportado mejorías en los síntomas del SII como el estreñimiento y el dolor y el malestar abdominal en comparación con placebo, la relevancia clínica de la mejoría de estos síntomas no está clara.[2] No se disponen tampoco de estudios comparativos directos con los medicamentos de elección del SII lo que dificulta su posicionamiento terapéutico. A pesar de esto, se puede considerar como una alternativa más de tratamiento en casos de SII grave que no han respondido al tratamiento convencional.[7,9] Ante su prescripción se tendrá que valorar la edad del paciente y el riesgo asociado de presentar diarrea. Hay que recordar que si a las 4 semanas no hay mejoría de los sintomas, se tiene que retirar el tratamiento.

Bibliografia

1. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. BMJ. 2012;345:e5836.
2. Anónimo. Lincalotide for constipation-predominant IBS. DTB. 2013;51(11).
3. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. National Institute for Health anc Clinical Excellene. 2012 [Internet]. [Acceso: 10 de junio de 2014. Disponible en: http://publications.nice.org.uk/ irritable-bowel-syndrome-in-adults-cg61]
4. Lincalotide. For the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. MTRAC. Keele University. 2013 [Internet]. [Acceso: 10 de junio de 2014. Disponible en: http://centreformedicinesoptimisation.co.uk/download/c191ffa78cc92495de9dadd49bd-47f4a/Linaclotide-Summary-Jun-13.pdf]
5. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol. 2012;107(11):1714-1724; quiz p.1725.

6. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol.2012;107(11):1702-12.
7. Linaclotide. New Drug Evaluation. RDTC.2013 [Internet]. [Acceso: 10 de junio de 2014. Disponible en: http://www.nyrdtc.org/GMMMG/Groups/Publications/GM_NDE/ NDE_125_Linaclotide(a).pdf]
8. Ficha técnica linaclotida. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [Acceso: 10 de junio de 2014. Disponible en: a:http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002490/WC500135622.pdf]
9. Linaclotide hard capsules, 290 micrograms (Constella). Scottish Medicines Consortium. SMC. NHS. 2013 [Internet]. [Acceso: 10 de junio de 2014. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide__Constella__FINAL_May_2013.doc__for_website.pdf]

En un clic...

Recomendaciones, evaluaciones y guías

a) **La estimulación de raíces sacras para el tratamiento de la incontinencia fecal: revisión de la eficacia y análisis de coste-efectividad.** Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña.

b) **La protonterapia en el tratamiento del cáncer.** Revisión de la evidencia científica publicada sobre las indicaciones y la eficacia de la protonterapia en el tratamiento del cáncer.

Seguridad en el uso de medicamentos

a) **¿Estatinas para todo el mundo?** Boletín Amarillo. Institut Català de Farmacologia.

Vacunaciones

a) **Calendario de vacunaciones sistemáticas.**

Fecha de redacción: **Julio 2014**

En el próximo número: **La terapia dirigida oral en oncologia y hematología**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares
Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon
Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol
Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Mª José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip
Suport tècnic: CedimCat
ISSN: 1579-9441

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, Gerència de Farmàcia i del Medicament,** , Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default

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

http://medicaments.gencat.cat