

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2013 (II)

Laura Diego i Laia Robert.

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

Introducció

Aquest és el segon número sobre novetats terapèutiques del *Butlletí d'Informació Terapèutica* que revisa de forma breu i sintètica les dades d'eficàcia i seguretat d'una selecció de cinc nous medicaments comercialitzats recentment. En primer lloc, es revisen dos antidiabètics orals (ADO), la **dapaglifozina**, el primer d'una nova classe d'antidiabètics orals amb un mecanisme d'acció no insulíndependent, i la **lixisenatida**, un nou anàleg del GLP1. En segon lloc, es revisa, també, la **desvenlafaxina**, un metabòlit actiu de la venlafaxina, per al maneig dels episodis depressius, i es tracta la **fampridina**, un bloquejant dels canals de potassi, ja que suposa la comercialització del primer medicament indicat per als problemes de la marxa en els pacients amb esclerosi múltiple. I per últim, s'ha seleccionat l'**ulipristal**, que tot i no ser pròpiament un nou fàrmac, recentment s'ha aprovat una nova indicació en el tractament preoperatori dels símptomes moderats i greus dels miomes uterins.

Cal tenir en compte que en aquestes revisions només destaquen els aspectes més rellevants dels nous medicaments. En qualsevol cas, a la bibliografia de cada medicament es ressalten en negreta aquelles referències que poden ser d'interès per als lectors que volen ampliar la informació de cada medicament.

Nous antidiabètics orals

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) és una malaltia complexa, resultat d'un dèficit de secreció d'insulina i de la resistència en l'acció de l'hormona en els teixits perifèrics. La consegüent hiperglucèmia ocasiona un increment de la glicació de les proteïnes, que condueix a l'aparició de complicacions microvasculars i macrovasculars de la malaltia. El tractament farma-

cològic de la DM2 té com a objectiu controlar la glucèmia, prevenir-ne les complicacions i augmentar la supervivència. Al nostre entorn, el document **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la DM2** considera que la metformina és el medicament d'elecció i les sulfonilurees (SU) el tractament de segona línia, ja que aquests són els únics medicaments que han demostrat reduccions de la morbiditat.¹ Recentment s'han comercialitzat dos nous ADO, la dapaglifozina i la lixisenatida, que s'afegeixen a l'àmplia oferta de medicaments disponibles per al maneig d'aquesta patologia.

Dapaglifozina

Nom comercial: Forxiga ▼®

Laboratori: Bristol Meyers Squibb

Acció farmacològica: inhibidor selectiu i reversible del cotransportador de sodi i glucosa 2 (SGLT2).

Presentacions:

• Forxiga® 10 mg, 28 comprimits recoberts

PVP: 55,95 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica), CPD (validació sanitària).

Grup terapèutic: A10BX. Altres hipoglucemiants.

Indicació aprovada: en adults amb DM2 per millorar el control glucèmic en:

- Monoteràpia: quan la dieta i l'exercici per si sols no aconsegueixen un control glucèmic adequat en pacients en els quals no es consideri adequat l'ús de metformina per intolerància.
- Combinació: amb altres medicaments hipoglucemiants, incloent-hi la insulina, quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no aconsegueixen un control glucèmic adequat.

Indicació finançada: pacients adults de 18 anys d'edat o més, amb diabetis mellitus tipus 2, però a millorar el control glucèmic en teràpia doble amb metformina en cas d'intolerància o contraindicació a les sulfonilurees.

La dapaglifozina (Forxiga®) és el primer d'una nova classe d'antidiabètics orals anomenats inhibidors del cotransportador sodi-glucosa-2 (SGLT2), que introdueixen un nou mecanisme d'acció insulíndependent en el qual les concentracions de glucosa es corregeixen mitjançant un efecte glucorètic. La inhibició selectiva del transportador SGLT2 inhibeix la recaptació de glucosa a nivell renal, la qual cosa provoca un increment de l'excreció urinària i, consegüentment, produeix una diuresi osmòtica. Això suposa un canvi en el paradigma del control de la DM2, ja que el que

fins ara havia estat un dels signes de la DM no controlada, es converteix en l'objectiu farmacològic del tractament.² Addicionalment, la glucosúria provoca una pèrdua calòrica, la qual cosa podria contribuir a una pèrdua de pes, sempre que no es compensi amb la dieta.³

La dapagliflozina s'ha autoritzat en monoteràpia i associada a altres ADO o insulina, però la seva indicació finançada per l'SNS es restringeix a aquells pacients en els quals la metformina és insuficient per al control de la DM i les sulfonilurees no es toleren o estan contraindicades. (2) Cal recordar que no ha estat autoritzada en triple teràpia oral ni en DM tipus 1. La dosi recomanada és de 10 mg un cop al dia, i es disposa d'una presentació de 5 mg indicada en els pacients amb insuficiència hepàtica. (2)

El desenvolupament clínic de la dapagliflozina compta amb 12 assajos clínics, doble cec aleatoritzat en pacients amb DM2. La variable principal d'eficàcia han estat les reduccions de l'HbA1c, i també s'han estudiat els seus efectes sobre el pes. En aquests estudis, la dapagliflozina ha mostrat reduccions de l'HbA1c ajustades per placebo que han oscil·lat entorn del 0,5%-0,7% a les 24 setmanes.⁴ D'entre aquests, un estudi ha avaluat la seva eficàcia en comparació amb la glipizida, ambdós associats a metformina. Després d'un any de tractament, no hi van haver diferències pel que fa a la reducció sobre de l'HbA1c (0,52 per ambdós medicaments). Aquesta reducció, tot i que clínicament rellevant, ha estat modesta. No obstant això, la reducció de pes observada va ser superior amb dapagliflozina (-3,2 kg), mentre que en els pacients amb glipizida es va observar un augment de pes (1,2 kg; $p < 0,0001$).⁵ En general, als estudis les reduccions de pes han oscil·lat entre 1,54-2,24 kg i aquestes han estat atribuïbles a la pèrdua de massa grassa.^{4,6} També s'ha observat una petita reducció de la pressió arterial (PA) sistòlica d'1-5 mmHg⁷ que s'explica per la pèrdua de líquid i electròlits. Malgrat això, aquest efecte es considera insuficient com per controlar les xifres de PA. Tot i els potencials beneficis de la dapagliflozina sobre aquests paràmetres, de moment no es disposa de dades de reducció de la mortalitat o de les complicacions.

Pel que fa a la seguretat, les infeccions genitourinàries han estat l'efecte advers més freqüent, cosa que és compatible amb el seu mecanisme d'acció. No obstant això, aquestes han estat de caràcter lleu, s'han resolt amb el tractament estàndard i rarament han comportat abandonaments dels estudis.⁴ La taxa d'hipoglucèmies ha estat en general baixa i com era d'esperar considerablement inferior quan es compara amb glipizida (3,5% en front de 40,8%, $p < 0,0001$).⁵ En relació amb les precaucions convé recordar que **l'ús de dapagliflozina està contraindicat en pacients amb insuficiència renal**

moderada-greu ($FG < 60\text{ml/min/1,73m}^2$), ja que l'activitat del medicament depèn íntegrament del rendiment del ronyó i, per tant, comporta una pèrdua de l'eficàcia del tractament. Per aquest motiu, es recomana valorar la funció renal abans d'iniciar el tractament i després, al menys un cop a l'any.³ Entre les incerteses sobre la seva seguretat destaquen els efectes que la dapagliflozina pugui tenir a llarg termini, fonamentalment sobre el sistema genitourinari. Per una banda, no és del tot clar quin podria ser l'efecte de la recurrència d'infeccions genitourinàries. Addicionalment, s'ha observat un increment de la incidència de determinats tipus de càncer, motiu pel qual l'FDA va sol·licitar dades addicionals abans de la seva autorització als EUA.⁴ Concretament, el càncer de bufeta és el que més preocupa, i encara que de moment es desconeix si hi ha una relació causa-efecte, no es descarta que les altes concentracions de glucosa en la bufeta hagin afavorit el creixement d'un tumor preexistent.⁴ En qualsevol cas, i per precaució, **es desaconsella associar dapagliflozina a pioglitazona** que està sota sospita de risc de càncer de bufeta.²

La dapagliflozina ha demostrat reduccions sobre l'HbA1c similars, no superiors, a altres ADO i, tot i que modesta, una reducció del pes. La pròpia indicació finançada restringeix el seu ús com a antidiabètic de tercera línia, associat a metformina, quan les SU no es toleren o estan contraindicades.

Bibliografia

1. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013). http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveïdors_professionals/medicaments_farmacologia/PHF_APC/protocols/diabetis_mellitus_tipus2/PAUTA_DIABETIS_01.pdf
2. Fitxa tècnica Forxiga ®. European Medicines Agency. [Accés: 3 de desembre de 2013. Disponible a: www.ema.eu]
3. Anònim. Dapagliflozin (Forxiga) for type 2 diabetes?. DTB 2013; 51(9): 105-108.
4. London New Drugs Group. Dapagliflozin. [Accés: 3 de desembre de 2013. Disponible a: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Dapagliflozin_Nov12.pdf]
5. Dapagliflozin versus glipizide as add on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin. A randomized, 52 week, double blind, active controlled, noninferiority trial. Diabetes Care 2011; 34(9):2015-2022.
6. RADAR. Dapagliflozin (forxiga) and canagliflozin (invokana). [Accés: 3 de desembre de 2013. Disponible a: http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0008/238445/Dapagliflozin-and-canagliflozin.pdf]
7. Australian Prescriber. Dapagliflozin. [Accés: 3 de desembre de 2013. Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/5/174/9/new-drugs/1029/dapagliflozin>]

Lixisenatida

Nom comercial: Lyxumia ▼[®]

Laboratori: Sanofi-Aventis-Pasteur

Acció farmacològica: agonista selectiu del receptor GLP-1.

Presentacions:

- Lyxumia[®] 10 mcg, 1 ploma precarregada, 14 dosis 0,2 mL
PVP: 62,29 €
- Lyxumia[®] 20 mcg, 2 plomes precarregades, 14 dosis 0,2 mL
PVP: 124,57 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica), CPD (validació sanitària), *(refrigeració).

Grup terapèutic: A10BX. Altres hipoglucemiant.

Indicació aprovada: tractament de la DM2 en adults per aconseguir el control glucèmic, en combinació amb medicaments hipoglucemiant i/o insulina basal, quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

La lixisenatida (Lyxumia®) és un nou anàleg del GLP-1 indicat en el maneig de la DM2. Els anàlegs del GLP-1 mimetitzen l'hormona endògena GLP-1, que estimula la secreció d'insulina i suprimeix la producció de glucagó a la vegada que afluïxa el buidat gàstric. Per aquest motiu, aquests medicaments aconseguixen reduccions de les concentracions de glucosa que s'acompanyen d'una reducció de pes.¹

La dosi de lixisenatida recomanada és de 10 mcg per via sc, un cop al dia, durant 14 dies, i després una dosi de manteniment de 20 mcg/dia, administrats una hora abans de l'esmorzar o del sopar. La lixisenatida ha de ser emprada amb precaució en pacients amb insuficiència renal moderada i no es recomana el seu ús en pacients amb malaltia renal greu.¹

El desenvolupament clínic de la lixisenatida compta amb 13 assajos clínics, de 24 setmanes de durada, en els quals s'ha estudiat en monoteràpia, associat a un o dos ADO, així com a insulina. La variable primària d'eficàcia ha estat la reducció de l'HbA1c respecte al basal, però també s'han estudiat altres paràmetres com el seu efecte sobre el pes. Les reduccions de l'HbA1c observades ajustades per placebo han estat modestes i han oscil·lat entre 0,3-0,7% a les 24 setmanes.² En la majoria, encara que no en tots els estudis, es va evidenciar una reducció de pes que ha estat d'aproximadament 1 kg.² Un únic assaig clínic de no-inferioritat i obert ha comparat l'eficàcia de lixisenatida amb exenatida, ambdós associats a metformina.³ Els resultats d'aquest estudi mostren que no hi ha diferències en l'eficàcia en la reducció de l'HbA1c entre ambdós tractaments (diferència de 0,17, IC 95%, 0,033 a 0,297). No obstant això, les reduccions de pes observades en aquest estudi van ser inferiors (-2,96 kg en front de -3,98 kg amb exenatida). En aquest sentit, **l'EMA va considerar que la no-inferioritat de lixisenatida respecte a exenatida no és robusta.**^{1, 2}

Pel que fa als efectes adversos, tal com es va observar amb altres anàlegs del GLP-1, els gastrointestinals són els efectes adversos més freqüents. Les nàusees (26%), els vòmits (10,5%) i les diarrees (8,5%) són els que s'han presentat amb major incidència, tot i que han estat generalment lleus i d'intensitat moderada.¹ Malgrat això, sembla que la tolerabilitat gastrointestinal podria ser millor, ja que va haver una menor incidència de nàusees que amb l'exenatida (24,5% lixisenatide vs. 35,1% amb exenatida).³ En qualsevol cas, els estudis mostren que aquests tipus d'efectes adversos presenten un pic a l'inici del tractament i es redueixen gradualment a partir de la tercera setmana de tractament.¹ El risc d'hipoglucèmies amb la lixisenatida és baix i la seva incidència als assajos clínics ha estat d'1-3%. No obstant això, aquest risc s'incrementa en els casos en els quals s'administra de forma concomitant amb les SU o insulina, cosa que podria requerir l'ajust de

dosi d'aquests medicaments. Recentment, hi ha hagut un cert debat sobre els potencials efectes sobre el pàncrees de les teràpies basades en les incretines.⁴ Als assajos clínics no es van trobar diferències en el nombre de casos de pancreatitis, tot i això, sembla que la durada dels estudis és insuficient per avaluar aquesta qüestió.¹ S'ha notificat un increment transitori de la freqüència cardíaca, aparició d'arítmies i palpitations, encara que no sembla que hagi cap indicatiu que la lixisenatida incrementi el risc d'esdeveniments cardiovasculars. S'ha posat en marxa un estudi específic que avaluï aquesta consideració.¹

La lixisenatida és el tercer anàleg de la GLP-1 que es comercialitza al nostre entorn. **Associat a altres ADO o a insulina ha mostrat reduccions modestes de l'HbA1c i del pes.** Per aquest motiu, sembla que la lixisenatida es presenta com un antidiabètic de tercera línia més, i el seu ús s'hauria de reservar per a aquells pacients en els quals han fracassat el metformina i les sulfonilurees que són considerats els medicaments d'elecció.⁵

Bibliografia

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Lyxumia. [Disponible a: www.ema.eu]
2. Scottish Medicines Consortium. Lyxumia. [Disponible a: http://www.scottishmedicines.org/SMC_Advice/903_13_lixisenatide_Lyxumia/lixisenatide_Lyxumia]
3. Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013;36(10):2945-51.
4. EMA Press Release. Accedit 20/12/2013. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf]
5. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 1/2013).

Desvenlafaxina

Nom comercial: Pristiq ▼®

Laboratori: Pfizer

Acció farmacològica: inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina noradrenalina.

Presentacions:

- Pristiq® 100 mg, comprimits d'alliberació retardada **PVP:** 37,06 €
- Pristiq® 50 mg, comprimits d'alliberació retardada **PVP:** 23,17 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica.

Grup terapèutic: N06AX. Altres antidepressius.

Indicació aprovada: tractament del trastorn depressiu major en adults.

Dins el grup de les malalties mentals, la depressió és un dels trastorns més freqüents. L'any 2002 l'Estudi europeu sobre epidemiologia dels trastorns mentals (ESEMED), va estimar en un 15,7% la prevalença diagnosticada de depressió al llarg de la vida, i en un 6,5% l'anyal.¹

Els antidepressius són el tractament de primera línia en pacients amb depressió major, de moderada a greu, encara que en algunes situacions concretes les intervencions psicosocials també es poden considerar d'elecció. Les principals guies de pràctica clínica recomanen els inhibidors selectius de la recaptació

de serotonina (ISRS), com els fàrmacs de primera elecció en el tractament de la depressió major.²

Dins l'arsenal d'antidepressius disponibles per al maneig de la depressió, s'afegeix ara la desvenlafaxina (DESV), un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN). Tot i que l'any 2008 la desvenlafaxina va ser aprovada per l'FDA, a Europa va rebre una opinió negativa del CHMP de l'EMA, ja que es qüestionava la seva eficàcia, motiu pel qual finalment no va ser autoritzada. Ara, uns anys més tard, la desvenlafaxina ha estat autoritzada per procediment nacional i, de moment, a Europa només està disponible a l'Estat espanyol.³ La DESV és **el principal metabòlit actiu de la venlafaxina**. Aquest antidepressiu es metabolitza a través del citocrom P450 (CYP2D6) i es converteix en DESV, una base lliure coneguda com a O-desmetilvenlafaxina. La DESV no és metabolitzada per aquest enzim i s'excreta inalterada o previ procés de conjugació. Ambdós compostos presenten una activitat farmacològica similar i tots dos contribueixen als efectes farmacològics dins l'organisme.⁴⁻⁶ Així doncs, tothom qui pren venlafaxina genera la DESV i, per tant, la DESV no és una aportació terapèutica, sinó un derivat de l'original, i que ja hem vist amb altres molècules en ocasions anteriors.⁷

L'eficàcia de la DESV en el maneig de la depressió greu s'ha estudiat en deu estudis on s'han utilitzat diferents dosis de DESV (50, 100, 200 i 400 mg/dia). Nou d'aquests estudis són de fase III, aleatoritzats, multicèntrics i controlats amb placebo. La variable principal d'eficàcia en la majoria d'aquests va ser el canvi a la setmana 8 de tractament respecte al basal en els resultats de l'escala HAM-D17 (Hamilton rating scale for depression, de 17 ítems), i la resposta es va definir com una reducció de com a mínim del 50%. Només en dos d'ells es van observar resultats estadísticament significatius i la rellevància clínica d'un d'ells és qüestionable, ja que presenta una baixa taxa de resposta.^{7,8} A més, la dosi resposta en aquests estudis no ha estat sempre consistent i els resultats d'eficàcia en els estudis de dosis flexibles no han mostrat diferències significatives o aquestes han estat mínimes respecte a placebo.⁹ **No es disposa d'estudis que comparin directament la DESV amb venlafaxina o altres ISRS.**

El perfil d'efectes adversos de la DESV és similar al de la venlafaxina i sembla que la incidència d'aquests és dosi dependent. Els efectes adversos més habituals són: nàusees (22%), mal de cap (20%), marejos (13%), sequedat de boca (11%) i diarrees (11%). Per altra banda, de la mateixa manera que la venlafaxina, la DESV s'ha associat a increments de la pressió arterial (incidència 1-2,3%) i increments de les concentracions de colesterol total (3-10%), i cal precaució en pacients amb trastorns cardiovasculars, cerebrovasculars o del metabolisme lipídic.^{3,6} Pel que fa a les interaccions, tot i que la DESV es metabolitza en una

baixa proporció per la via del citocrom P450 (CYP) i que no semblaria ser un destacat inhibidor o inductor d'altres CYPS, pot interaccionar amb altres medicaments, com per exemple aquells amb acció serotoninèrgica i d'acció a nivell central, els IMAO (inhibidors de la monoaminoxidasa), o fàrmacs que afectin l'hemostàsia com els anticoagulants.³

En definitiva, la DESV és el metabòlit actiu de la venlafaxina que, de moment, no ha mostrat ser més eficaç, més segura o millor tolerada que la venlafaxina o altres antidepressius de referència.

Bibliografia

- Informe de Salut de Catalunya 2011. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Departament de Salut 2012 [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/ObservatoriSalut/osscc_Informe_salut/Fitxers_estatics/Informe_salut_2011.pdf
- Troncoso Mariño A. Evidència científica en què es basen els indicadors de prescripció farmacèutica en l'Institut Català de la Salut: AINE, antiulcerosis i antidepressius. BIT. 2012;23 (3).
- Fitxa Tècnica DESVENLAFAXINA. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=75561&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Narcís Cardoner Álvarez. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. Psiq Biol. 2013;20(1-2).
- Desvenlafaxine for Depression. The Medical Letter. 2008 [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: <http://secure.medicalletter.org/cannotaccess?ac=1&a=1286a&t=article&n=10458&p=tml&title=Desvenlafaxine%20for%20Depression&i=1286>
- Desvenlafaxine (Pristiq) for major depressive disorder. NPS RADAR. Març 2009 [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-radar/2009/march-2009/desvenlafaxine>
- Anònim. New drugs from old. DTB. 2006;44(10).
- Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain J-M, Brisard C, Ganguly R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23(5):243-53.
- Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):1877-90.
- WITHDRAWAL ASSESSMENT REPORT FOR PRISTIQS. Desvenlafaxina. EMEA 2007 [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500066946.pdf

Fampridina

Nom comercial: Fampyra ▼[®]

Laboratori: Biogen Idec Iberica, SL

Acció farmacològica: bloquejant dels canals de potassi. Redueix la fuga de corrent iònica a través d'aquests canals i perllonga la repolarització i intensifica el potencial d'acció en els axons demielinitzats.

Presentacions:

- Fampyra[®] 10 mg, 28 comprimits d'alliberació perllongada

PVP: 157,75 €

- Fampyra[®] 10 mg, 56 comprimits d'alliberació perllongada

PVP: 272,95 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica), H (hospitalari).

Grup terapèutic: N07XX. Altres fàrmacs per al sistema nerviós.

Indicació aprovada: la millora de la marxa en pacients adults amb esclerosi múltiple amb discapacitat en la marxa.

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia autoimmunitària del sistema nerviós central on es destrueix la capa protectora de mielina de les cèl·lules nervioses. Tot i que l'etiologia no està completament definida, algunes teories la relacionen amb factors immunològics, ambientals, genètics i infecciosos. La seva prevalença és més elevada en dones joves i persones amb familiars de primer grau amb aquesta malaltia. Els problemes de mobilitat són freqüents en els pacients amb EM i poden estar causats per debilitat muscular, espasticitat o problemes amb l'equilibri, i també es

poden veure afectats per altres símptomes com la fatiga, el dolor, les molèsties visuals o el vertigen.¹⁻³

La fampridina és el **primer medicament indicat per a la millora de la marxa en pacients amb EM**. Es tracta d'un fàrmac amb un nou mecanisme d'acció, un bloquejant dels canals de potassi que pot incrementar la senyalització neuronal i la conducció nerviosa a les neurones desmielinitzades.^{2,4} la dosi recomanda és de 10mg/12h i els comprimits s'han de prendre sense aliments. La prescripció inicial no haurà de superar les dues setmanes ja que és en aquest període on s'evidencien els beneficis. Per tal d'avaluar la millora es recomana realitzar una prova cronometrada de la marxa, i que en cas que aquesta no sigui evident caldrà suspendre el tractament amb fampridina.⁵

L'eficàcia i seguretat de la fampridina s'ha examinat en dos estudis de fase III, de cegament doble i comparats amb placebo en, aproximadament, 530 pacients amb EM i problemes de la marxa. La variable principal d'eficàcia va ser el percentatge de pacients que van respondre de forma consistent a un la prova de marxa cronometrada de 25 peus (T25FW). En el primer estudi, només el 35% (78/224) dels pacients que van rebre fampridina van respondre al tractament en comparació amb només el 8% (6/72) del grup placebo, i l'increment mitjà de la velocitat de la marxa d'aquells que van respondre al tractament de 0,15 m/s va ser, aproximadament, un 25% més ràpid. En el segon estudi, es van confirmar aquests resultats i la taxa de responedors va ser del 43% (51/119), en comparació amb el 9% (11/118) dels pacients del grup placebo. La resposta al tractament es va evidenciar a les dues setmanes.^{6,7}

Els efectes adversos més freqüentment notificats han estat les infeccions del tracte urinari i els efectes neurològics, com ara l'insomni, les alteracions de l'equilibri, els marejos, el mal de cap i l'astènia.² L'FDA ha alertat d'un increment de **risc de convulsions** que és dosiddependent.⁸ En aquest sentit, cal precaució en la seva administració en presència d'altres factors que poden fer baixar el llindar de convulsions i, per aquest motiu, el seu ús està contraindicat en pacients amb història prèvia de convulsions i en pacients amb insuficiència renal lleu, moderada i greu (FG < 80ml/min/1,73m²). Per tal de minimitzar el risc, es recomana valorar la funció renal abans d'iniciar el tractament i monitorar-la durant el tractament.⁵

Així doncs, tot i que la fampridina és el primer medicament indicat per als problemes de la marxa en els pacients amb EM, **la taxa de responedors ha estat entre un 35-42%**, i la rellevància clínica dels resultats podria ser qüestionable. Cal tenir en compte que la prescripció inicial s'ha de limitar a dues setmanes, ja que els beneficis clínics del tractament haurien de ser identificats durant aquest període i, si no, s'hauria de suspendre el tractament.⁵

Bibliografia

1. Fampridine-SR. MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Keele University, 2012 [Internet]. [Accés: 10 de desembre de 2013. Disponible a: <http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/summary/Fampridine%20SUM%20v.3.pdf>]
2. McDonald S, Clements JN. Dalfampridine: a new agent for symptomatic management of multiple sclerosis. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 15 de desembre de 2011;68(24):2335-40.
3. Fampridine. London New Drugs Group. UKMi. NHS, 2011 [Internet]. [Accés: 10 de desembre de 2013. Disponible a: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Fampridine_Aug2011.pdf]
4. Fampridine. New Drugs. Australian Prescriber. 2011 [Internet]. [Accés: 10 de desembre de 2013. Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/119/123>]
5. Fitxa tècnica Fampyra. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [Accés: 10 de desembre de 2013. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/>]
6. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 28 de febrer de 2009;373(9665):732-8.
7. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol. octubre de 2010;68(4):494-502.
8. Safety Alerts for Human Medical Products > Ampyra (dalfampridine): Drug Safety Communication - Seizure Risk for Multiple Sclerosis Patients. FDA. 2012 [Internet]. [Accés: 11 de desembre de 2013. Disponible a: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm313055.htm>]

Ulipristal

Nom comercial: Esmya ▼[®]

Laboratori: Gedeon Richter

Acció farmacològica: modulador sintètic selectiu dels receptors de la progesterona amb un efecte parcialment antagonista de la progesterona.

Presentacions:

- Esmya[®] 5 mg, 28

PVP: 175,72 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica), CPD (visat d'inspecció).

Grup terapèutic: G03XB. Antiprogestàgens.

Indicació aprovada: tractament preoperatori dels símptomes moderats i greus dels miomes uterins en dones adultes en edat reproductiva. La durada de tractament està limitada a 3 mesos.

Els miomes uterins són un dels tumors benignes sensibles a les hormones més habituals en les dones en edat reproductiva, els quals es presenten en un 20-40%. Els símptomes més habituals dels miomes són dolor pelvià, pressió pelviana i menorràgia. A més, s'han associat també a infertilitat, avortaments, parts a preterme i complicacions en l'embaràs. Tot i que en moltes ocasions són asimptomàtics o no es diagnostiquen, requereixen una intervenció clínica entre el 20 i el 50% dels casos. Dins d'aquestes intervencions, s'inclou l'administració d'AINE, àcid tranexàmic i agonistes GnRH, i en el cas de no controlar els símptomes pot ser necessari un procediment quirúrgic.¹

L'ulipristal, un modulador del receptor de progesterona amb un baix impacte en les concentracions d'estradiol, **no és pròpiament un nou medicament, ja que es va comercialitzar a finals del 2009 com a anticonceptiu oral d'emergència** amb el nom comercial EllaOne[®]. Ara s'ha aprovat a una dosi 5 mg/dia, durant un màxim de 3 mesos, per al tractament preoperatori dels símptomes moderats i greus dels miomes uterins, **sent el primer fàrmac d'administració oral en aquesta indicació**.^{2,3}

L'ulipristal (5-10 mg/dia) s'ha comparat directament amb la leuprorelina (3,75 mg/1 mes; via intramuscular), un agonista de l'alliberació de gonadotropina

(GnRH), i ha demostrat no ser inferior en la reducció del sagnat uterí en el preoperatori de dones amb miomes uterins i sagnats abundants.⁴ Front a placebo, aquest medicament ha mostrat controlar els sagnats a la setmana 13 de tractament en un 91% dels pacients en comparació amb el 19% dels pacients del grup placebo ($p < 0,001$). I també ha mostrat reduccions significatives del volum dels miomes (-21% amb ulipristal 5 mg; -12% amb ulipristal 10 mg; -3% amb placebo, $p = 0,002$; $p = 0,006$ vs. placebo, respectivament).⁵

En termes de seguretat, els efectes adversos més freqüents associats a l'ulipristal han estat mal de cap, dolor o malestar a les mames. En comparació amb la leuprorelina, **l'aparició de sufocacions (moderades-greus) és menor per a l'ulipristal**. Concretament, aquestes s'han notificat en un 11% en el grup de l'ulipristal i en un 40% en els grup de leuprorelina ($p < 0,001$).⁶ Des d'un punt de vista crític, els dos estudis pivots disponibles estan limitats per la curta durada del tractament, només de 13 setmanes i, per tant, cal més informació per establir l'efectivitat i la seguretat d'aquest medicament a llarg termini. Concretament, una de les principals preocupacions com a modulador del receptor de progesterona és el potencial increment del risc d'hiperplàsia endometrial o càncer.⁶

L'ulipristal ha mostrat reduir el sagnat i la mida dels tumors uterins i es tracta del primer medicament d'administració oral en aquesta indicació, fet que pot ser de preferència per als pacients. Tot i això, cal tenir en compte que les dades d'efectivitat i seguretat a llarg termini són limitades i que no es disposa de resultats sobre la millora de la cirurgia posterior dels miomes uterins, com tampoc es disposa d'estudis on s'avalui l'administració d'ulipristal abans o després d'un agonista GnRH.^{1,7}

Bibliografia

1. Ulipristal Acetate. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Ukmi. NHS 2012 [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Ulipristal_May12b.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/>
3. Elizabeth A Stewart, MD. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2013.
4. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med. 2 de febrer de 2012;366(5):421-32.
5. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. N Engl J Med. 2 de febrer de 2012;366(5):409-20.
6. Stewart EA. Uterine fibroids and evidence-based medicine--not an oxymoron. N Engl J Med. 2012;366(5):471-3.
7. Ulipristal acetate. Scottish Medicines Consortium. NHS 2013 [Internet]. [Accés: 3 de desembre de 2013]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advic/ulipristal_acetate_Esmya_FINAL_January_2013_Amended_080213_for_website.pdf

Data de redacció: **Desembre 2013**

En el proper número: **Actualització sobre el risc de malaltia tromboembòlica venosa amb els nous contraceptius orals**

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, M^a 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

Support 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/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

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

