

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2013 (II)

Laura Diego y Laia Robert.

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

Introducción

Este es el segundo número sobre novedades terapéuticas del *Butlletí d'Informació Terapèutica* que revisa de forma breve y sintética los datos de eficacia y seguridad de una selección de cinco nuevos medicamentos comercializados recientemente. En primer lugar, se revisan dos antidiabéticos orales (ADO): **dapagliflozina**, el primero de una nueva clase de antidiabéticos orales con un mecanismo de acción no insulino dependiente; y **lixisenatida**, un nuevo análogo de GLP1. En segundo lugar, se revisa también **desvenlafaxina**, un metabolito activo de venlafaxina, para el manejo de los episodios depresivos; **fampridina**, un bloqueador de los canales de potasio que supone la comercialización del primer medicamento indicado para los problemas de la marcha en los pacientes con esclerosis múltiple y; **ulipristal**, que a pesar de no ser propiamente un nuevo fármaco, recientemente se ha aprobado una nueva indicación en el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos.

Hay que tener en cuenta que en estas revisiones sólo se destacan los aspectos más relevantes de los nuevos medicamentos. En cualquier caso, en la bibliografía de cada medicamento se resaltan en negrita aquellas referencias que pueden ser de interés para los lectores que quieran ampliar la información de cada medicamento.

Nuevos antidiabéticos orales

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad compleja, resultado de un déficit de secreción de insulina y de la resistencia en la acción de la hormona en los tejidos periféricos. La consiguiente hiperglucemia ocasiona un incremento de la glicación de las proteínas, que conduce a la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares. El tratamiento far-

macológico de la DM2 tiene como objetivo controlar la glucemia, prevenir las complicaciones y aumentar la supervivencia. En nuestro entorno, el documento **Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la DM2** considera que metformina es el medicamento de elección y las sulfonilureas (SU) el tratamiento de segunda línea, ya que estos son los únicos medicamentos que han demostrado reducciones de la morbimortalidad.¹ Recientemente se han comercializado dos nuevos ADO, dapagliflozina y lixisenatida, que se añaden a la amplia oferta de medicamentos disponibles para el manejo de esta patología.

Dapagliflozina

Nombre comercial: Forxiga ▼®

Laboratorio: Bristol Meyers Squibb

Acción farmacológica: inhibidor selectivo y reversible del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2).

Presentaciones:

- Forxiga® 10 mg, 28 comprimidos recubiertos **PVP:** 55,95 €

Condiciones de dispensación: R (receta médica), CPD (validación sanitaria).

Grupo terapéutico: A10BX. Otros hipoglucemiantes.

Indicación aprobada: en adultos con DM2 para mejorar el control glucémico en:

- Monoterapia: cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logran un control glucémico adecuado en pacientes en los que no se considere adecuado el uso de metformina por intolerancia.
- Combinación: con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo la insulina, cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no consiguen un control glucémico adecuado.

Indicación financiada: pacientes adultos de 18 años de edad o más, con diabetes mellitus tipo 2, para mejorar el control glucémico en terapia doble con metformina en caso de intolerancia o contraindicación a las sulfonilureas.

Dapagliflozina (Forxiga®) es el primero de una nueva clase de antidiabéticos orales denominados inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT2), que introducen un nuevo mecanismo de acción insulino dependiente en el que las concentraciones de glucosa se corrigen mediante un efecto glucorético. La inhibición selectiva del transportador SGLT2 inhibe la recaptación de glucosa a nivel renal, provocando un incremento de la excreción urinaria y, consecuentemente, una diuresis osmótica. Esto supone un cambio en el paradigma del control de la DM2, ya que lo que hasta

ahora había sido uno de los signos de la DM no controlada, se convierte en el objetivo farmacológico del tratamiento.² Adicionalmente, la glucosuria provocada conlleva una pérdida calórica, lo que podría contribuir a una pérdida de peso, siempre que no se compense con la dieta.³

Dapagliflozina se ha autorizado en monoterapia y asociada a otros ADO o insulina, pero su indicación financiada por el SNS se restringe a aquellos pacientes en los que metformina es insuficiente para el control de la DM y las sulfonilureas no se toleran o están contraindicadas.² No ha sido autorizada en triple terapia oral ni en DM tipo 1. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día, y se dispone de una presentación de 5 mg indicada en los pacientes con insuficiencia hepática.²

El desarrollo clínico de dapagliflozina cuenta con 12 ensayos clínicos, doble ciego, aleatorizados en pacientes con DM2. La variable principal de eficacia ha sido las reducciones de la HbA1c, y también se han estudiado sus efectos sobre el peso. En estos estudios, dapagliflozina ha mostrado reducciones de la HbA1c ajustadas por placebo que oscilaron entorno al 0,5% -0,7% a las 24 semanas.⁴ Uno de los estudios ha evaluado su eficacia en comparación con glipizida, ambos asociados a metformina. Después de un año de tratamiento, no hubo diferencias en cuanto a la reducción de la HbA1c (0,52 para ambos medicamentos). Esta reducción, aunque clínicamente relevante, ha sido modesta. Sin embargo, la reducción de peso observada fue superior con dapagliflozina (-3,2 kg), mientras que en los pacientes con glipizida se observó un aumento de peso (1,2 kg, $p < 0,0001$).⁵ En general, en los estudios publicados, las reducciones de peso han oscilado entre 1,54 - 2,24 kg y éstas han sido atribuibles a la pérdida de masa grasa.^{4,6} También se ha observado una pequeña reducción de la presión arterial (PA) sistólica de 1-5 mmHg⁷ que se explica por la pérdida de líquido y electrolitos. Sin embargo, este efecto se considera insuficiente como para controlar las cifras de PA. Pese a los potenciales beneficios de dapagliflozina sobre estos parámetros, de momento no se dispone de datos de reducción de mortalidad o de las complicaciones.

En cuanto a la seguridad, las infecciones genitourinarias han sido el efecto adverso más frecuente, lo que es compatible con su mecanismo de acción. Sin embargo, éstas han sido de carácter leve, se han resuelto con el tratamiento estándar y raramente han comportado abandonos de los estudios.⁴ La tasa de hipoglucemias ha sido, en general, baja y como era de esperar considerablemente inferior cuando se compara con glipizida (3,5% frente a 40,8%, $p < 0,0001$).⁵ En relación con las precauciones conviene recordar que el **uso de dapagliflozina está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (FG <60ml/min/1,73m²), ya que la actividad del**

medicamento depende íntegramente del rendimiento del riñón y, por tanto, conlleva una pérdida de eficacia del tratamiento. Por este motivo, se recomienda valorar la función renal antes de iniciar el tratamiento y después, al menos un vez al año.³ Entre las incertidumbres sobre su seguridad destacan los efectos que dapagliflozina pueda tener a largo plazo, fundamentalmente sobre el sistema genitourinario. Por un lado, no es del todo claro cuál podría ser el efecto de la recurrencia de infecciones genitourinarias. Adicionalmente, se ha observado un incremento de la incidencia de determinados tipos de cáncer, por lo que la FDA solicitó datos adicionales antes de su autorización en los EUA.⁴ Concretamente, el cáncer de vejiga es el que más preocupa y, aunque de momento se desconoce si hay una relación causa-efecto, no se descarta que las altas concentraciones de glucosa en la vejiga hayan favorecido el crecimiento de un tumor preexistente.⁴ En cualquier caso, y por precaución, **se desaconseja asociar dapagliflozina a pioglitazona** que está bajo sospecha de riesgo de cáncer de vejiga.²

Dapagliflozina ha demostrado reducciones sobre la HbA1c similares, no superiores, a otros ADO y una modesta reducción del peso. La propia indicación financiada restringe su uso como antidiabético de tercera línea, asociado a metformina, cuando las SU no se toleran o están contraindicadas.

Bibliografía

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. Ficha técnica Forxiga®. European Medicines Agency. [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: www.ema.eu]
3. Anónimo. Dapagliflozin (Forxiga) for type 2 diabetes?. DTB 2013; 51(9): 105-108.
4. London New Drugs Group. Dapagliflozin. [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: 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). [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0008/238445/Dapagliflozin-and-canagliflozin.pdf]
7. Australian Prescriber. Dapagliflozin. [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/5/174/9/new-drugs/1029/dapagliflozin>]

Lixisenatida

Nombre comercial: Lyxumia ▼®

Laboratorio: Sanofi-Aventis-Pasteur

Acción farmacológica: agonista selectivo del receptor GLP-1.

Presentaciones:

- Lyxumia® 10 mcg, 1 pluma precargada, 14 dosis 0,2 mL

PVP: 62,29 €

- Lyxumia® 20 mcg, 2 plumas precargadas, 14 dosis 0,2 mL

PVP: 124,57 €

Condiciones de dispensación: R (receta médica), CPD (validación sanitaria), *(refrigeración).

Grupo terapéutico: A10BX. Otros hipoglucemiantes.

Indicación aprobada: tratamiento de la DM2 en adultos para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal, cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

Lixisenatida (Lyxumia®) es un nuevo análogo del GLP-1 indicado en el manejo de la DM2. Los análogos del GLP-1 mimetizan la hormona endógena GLP-1, que estimula la secreción de insulina y suprime la producción de glucagón a la vez que enlentece el vaciado gástrico. Por este motivo, estos medicamentos reducen la concentración de glucosa, acompañándose de una reducción de peso.¹

La dosis recomendada de lixisenatida es de 10 mcg por vía sc, una vez al día, durante 14 días, y después una dosis de mantenimiento de 20 mcg/día, administrados una hora antes del desayuno o de la cena. Lixisenatida debe ser utilizada con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad renal grave.¹

El desarrollo clínico de lixisenatida cuenta con 13 ensayos clínicos, de 24 semanas de duración, en los que se ha estudiado en monoterapia, asociado a uno o dos ADO, así como a insulina. La variable primaria de eficacia fue la reducción de la HbA1c respecto a la basal, pero también se han estudiado otros parámetros como su efecto sobre el peso. Las reducciones de la HbA1c observadas ajustadas por placebo han sido modestas y han oscilado entre 0,3-0,7% a las 24 semanas.² En la mayoría de estudios se evidenció una reducción de aproximadamente 1 kg de peso.² Un único ensayo clínico de no inferioridad y abierto ha comparado la eficacia de lixisenatida con exenatida, ambos asociados a metformina.³ Los resultados de este estudio muestran que no hay diferencias de eficacia en la reducción de la HbA1c entre ambos tratamientos (diferencia de 0,17, IC 95%, 0,033 a 0,297). Sin embargo, las reducciones de peso observadas en este estudio fueron inferiores (-2,96 kg frente a -3,98 kg con exenatida). En este sentido, la **EMA consideró que la no inferioridad de lixisenatida respecto a exenatida no es robusta.**^{1,2}

En cuanto a los efectos adversos, tal como se observó con otros análogos del GLP-1, los más frecuentes son los producidos a nivel gastrointestinal. Las náuseas (26%), vómitos (10,5%) y diarreas (8,5%) son los que se han presentado con mayor incidencia, aunque han sido generalmente leves y de intensidad moderada.¹ Sin embargo, parece ser que la tolerabilidad gastrointestinal podría ser mejor, ya que hubo una menor incidencia de náuseas que con exenatida (24,5% lixisenatida vs. 35,1% con exenatida).³ En cualquier caso, los estudios muestran que estos tipos de efectos adversos presentan un pico al inicio del tratamiento y se reducen gradualmente a partir de la tercera semana de tratamiento.¹ El riesgo de hipoglucemias con lixisenatida es bajo y su incidencia en los ensayos clínicos ha sido del 1-3%. Sin embargo, este riesgo se incrementa cuando se administra de forma concomitante con SU o insulina, lo que podría requerir un ajuste de dosis. Recientemente, ha habido cierto debate sobre los potenciales efectos sobre el páncreas de las terapias basadas en las in-

cretinas.⁴ En los ensayos clínicos no se encontraron diferencias en el número de casos de pancreatitis, sin embargo, parece que la duración de los estudios es insuficiente para evaluar esta cuestión.¹ Se ha notificado un incremento transitorio de la frecuencia cardiaca, aparición de arritmias y palpitaciones, aunque no parece que haya ningún indicio de que lixisenatida incremente el riesgo de eventos cardiovasculares. Se ha puesto en marcha un estudio específico que evalúa esta consideración.¹

Lixisenatida es el tercer análogo de la GLP-1 que se comercializa en nuestro entorno. **Asociado a otros ADO o a insulina mostró reducciones modestas de la HbA1c y del peso.** Por este motivo, parece que lixisenatida se presenta como un antidiabético de tercera línea más, y su uso debería reservarse para aquellos pacientes en los que han fracasado los medicamentos de elección (metformina y sulfonilureas).⁵

Bibliografía

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Lyxumia. [Disponible en: www.ema.eu]
2. Scottish Medicines Consortium. Lyxumia. [Disponible en: http://www.scottishmedicines.org/SMC_Advice/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 en: 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

Nombre comercial: Pristiq ▼®

Laboratorio: Pfizer

Acción farmacológica: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Presentaciones:

- Pristiq® 100 mg, comprimidos de liberación retardada **PVP:** 37,06 €
- Pristiq® 50 mg, comprimidos de liberación retardada **PVP:** 23,17 €

Condiciones de dispensación: receta médica.

Grupo terapéutico: N06AX. Otros antidepresivos.

Indicación aprobada: tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

Dentro del grupo de las enfermedades mentales, la depresión es uno de los trastornos más frecuentes. En el año 2002 el Estudio europeo sobre epidemiología de los trastornos mentales (ESEMED), estimó en un 15,7% la prevalencia diagnosticada de depresión a lo largo de la vida, y en un 6,5% el anual.¹

Los antidepresivos son el tratamiento de primera línea en pacientes con depresión mayor, de moderada a grave, aunque en algunas situaciones concretas las intervenciones psicosociales también pueden considerarse de elección. Las principales guías de práctica clínica recomiendan el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión mayor.²

Dentro del arsenal de antidepresivos disponibles para el manejo de la depresión, se añade ahora desvenlafaxina (DESV), un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Aunque el año 2008 DESV fue aprobada por la FDA, en Europa recibió una opinión negativa del CHMP de la EMA, ya que se cuestionaba su eficacia, motivo por el que finalmente no fue autorizada. Ahora, unos años más tarde, DESV ha sido autorizada por procedimiento nacional y, de momento, en Europa sólo está disponible en España.³ Desvenlafaxina es **el principal metabolito activo de venlafaxina**. Este antidepresivo se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP2D6) y se convierte en DESV, una base libre conocida como O-desmetilvenlafaxina. DESV no se metaboliza por esta enzima y se excreta de forma inalterada o previo proceso de conjugación. Ambos compuestos presentan una actividad farmacológica similar y ambos contribuyen a los efectos farmacológicos dentro del organismo.⁴⁻⁶ Así pues, DESV no es una nueva aportación terapéutica, sino un derivado del original.⁷

La eficacia de DESV en el manejo de la depresión grave se ha evaluado en diez estudios donde se han utilizado diferentes dosis de DESV (50, 100, 200 y 400 mg/día). Nueve de estos estudios son de fase III, aleatorizados, multicéntricos y controlados con placebo. La variable principal de eficacia en la mayoría de estudios fue el cambio en la semana 8 de tratamiento respecto al basal en los resultados de la escala HAM-D17 (Hamilton rating scale for depression, de 17 ítems), y la respuesta se definió como una reducción de al menos el 50%. Sólo en dos estudios se observaron resultados estadísticamente significativos y la relevancia clínica de uno de ellos es cuestionable, ya que presenta una baja tasa de respuesta.^{7,8} Además, la dosis respuesta en estos estudios no ha sido siempre consistente y los resultados de eficacia en los estudios de dosis flexibles no han mostrado diferencias estadísticamente significativas o éstas han sido mínimas respecto a placebo.⁹ **No se dispone de estudios que comparen directamente DESV con venlafaxina u otros ISRS.**

El perfil de efectos adversos de DESV es similar al de venlafaxina y parece que la incidencia de éstos es dosis dependiente. Los efectos adversos más habituales son: náuseas (22%), dolor de cabeza (20%), mareos (13%), sequedad de boca (11%) y diarreas (11%). Por otra parte, del mismo modo que venlafaxina, DESV se ha asociado a incrementos de la presión arterial (incidencia 1-2,3%) e incrementos de las concentraciones de colesterol total (3-10%), y se debe tener precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo lipídico.^{3,6} En cuanto a las interacciones, aunque DESV se metaboliza en una baja proporción por la vía del citocromo P450 (CYP) y que no parecería ser un destacado inhibidor o inductor de otros CYPS, puede interactuar con otros medicamentos, como

por ejemplo aquellos con acción serotoninérgica y de acción a nivel central, los IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa), o fármacos que afecten la hemostasia como los anticoagulantes.³

En definitiva, DESV es el metabolito activo de venlafaxina que, de momento, no ha mostrado ser más eficaz, más seguro o mejor tolerado que venlafaxina u otros antidepresivos de referencia.

Bibliografía

- Informe de Salud de Catalunya 2011. Observatorio del Sistema de Salud de Catalunya. Departamento de Salud 2012 [Internet]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013]. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/ObservatoriSalut/osscc_Informe_salut/Fixers_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).
- Ficha Técnica DESVENLAFAXINA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=75561&formato=pdf&ormulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
- Narcis Cardoner Álvarez. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. Psiquiatr. Biol. 2013;20(1-2).
- Desvenlafaxine for Depression. The Medical Letter 2008 [Internet]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013]. Disponible en: <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. Marzo 2009 [Internet]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-radar/2009/march-2009/desvenlafaxine>
- Anónimo. 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]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500066946.pdf.

Fampridina

Nombre comercial: Fampyra ▼®

Laboratorio: Biogen Idec Iberica, SL

Acción farmacológica: bloqueante de los canales de potasio. Reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y prolonga la repolarización e intensifica el potencial de acción en los axones demielinizados.

Presentaciones:

- Fampyra® 10 mg, 28 comprimidos de liberación prolongada **PVP: 157,75 €**
- Fampyra® 10 mg, 56 comprimidos de liberación prolongada **PVP: 272,95 €**

Condiciones de dispensación: R (receta médica), H (hospitalario).

Grupo terapéutico: N07XX. Otros fármacos para el sistema nervioso.

Indicación aprobada: mejora de la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central donde se destruye la capa protectora de mielina de las células nerviosas. Aunque la etiología no está completamente definida, algunas teorías la relacionan con factores inmunológicos, ambientales, genéticos e infecciosos. Su prevalencia es más elevada en mujeres jóvenes y personas con familiares de primer grado con esta enfermedad. Los problemas de movilidad son frecuentes en los pacientes con EM y pueden estar causados por debilidad muscular, espasticidad o problemas con el equilibrio, y también pueden ver-

se afectados por otros síntomas como fatiga, dolor, molestias visuales o vértigo.¹⁻³

Fampridina es el **primer medicamento indicado para la mejora de la marcha en pacientes con EM**. Se trata de un fármaco con un nuevo mecanismo de acción, un bloqueante de los canales de potasio que puede incrementar la señalización neuronal y la conducción nerviosa en las neuronas desmielinizadas.^{2,4} La dosis recomendada es de 10mg/12h y los comprimidos deben administrarse sin alimentos. La prescripción inicial no deberá superar las dos semanas, ya que es en este periodo donde se evidencian los beneficios. Para evaluar la mejora se recomienda realizar una prueba cronometrada de la marcha y, en caso de que ésta no sea evidente, deberá suspenderse el tratamiento con fampridina.⁵

La eficacia y seguridad de fampridina se han examinado en dos estudios de fase III, doble ciego y comparados con placebo en, aproximadamente, 530 pacientes con EM y problemas de la marcha. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que respondieron de forma consistente a la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (T25FW). En el primer estudio, sólo el 35% (78/224) de los pacientes que recibieron fampridina respondieron al tratamiento en comparación con el 8% (6/72) del grupo placebo, y el incremento medio de la velocidad de la marcha de aquellos que respondieron al tratamiento de 0,15 m/s fue, aproximadamente, un 25% más rápido. En el segundo estudio, se confirmaron estos resultados y la tasa de respondedores fue del 43% (51/119), en comparación con el 9% (11/118) de los pacientes del grupo placebo. La respuesta al tratamiento se evidenció a las dos semanas.^{6,7}

Los efectos adversos más frecuentemente notificados han sido las infecciones del tracto urinario y los efectos neurológicos, como el insomnio, alteraciones del equilibrio, mareos, dolor de cabeza y astenia.² La FDA ha alertado de un incremento de riesgo de convulsiones que es dosis dependiente.⁸ En este sentido, se debe tener precaución en su administración en presencia de otros factores que pueden hacer bajar el umbral de convulsiones y, por este motivo, su uso está contraindicado en pacientes con historia previa de convulsiones y en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (FG <80ml/min/1,73m²). Para minimizar el riesgo, se recomienda valorar la función renal antes de iniciar el tratamiento y monitorizarse durante el tratamiento.⁵

Así pues, aunque fampridina es el primer medicamento indicado para los problemas de la marcha en pacientes con EM, **la tasa de respondedores es de un 35-42%**, y la relevancia clínica de los resultados podría ser cuestionable. Hay que tener en cuenta que la prescripción inicial se limitará a dos semanas, ya que los beneficios clínicos del tratamiento deberían ser identificados durante este período y, si no, debería suspenderse el tratamiento.⁵

Bibliografía

1. Fampridine-SR. MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Keele University. 2012 [Internet]. [Acceso: 10 de diciembre de 2013. Disponible en: <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 diciembre de 2011; 68(24):2335-40.
3. Fampridine. London New Drugs Group. UKMi. NHS. 2011 [Internet]. [Acceso: 10 de diciembre de 2013. Disponible en: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Fampridine_Aug2011.pdf]
4. Fampridine. New Drugs. Australian Prescriber. 2011 [Internet]. [Acceso: 10 de diciembre de 2013. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/119/123>]
5. Ficha técnica Fampyra. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios -AEMPS [Internet]. [Acceso: 10 de diciembre de 2013. Disponible en: <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 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 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]. [Acceso: 11 de diciembre de 2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm313055.htm>]

Ulipristal

Nombre comercial: Esmya ▼®

Laboratorio: Gedeon Richter

Acción farmacológica: modulador sintético selectivo de los receptores de la progesterona con efecto parcialmente antagonista de la progesterona.

Presentaciones:

- Esmya® 5 mg, 28 comprimidos

PVP: 175,72 €

Condiciones de dispensación: R (receta médica), CPD (visado de inspección).

Grupo terapéutico: G03XB. Antiprogéstágenos.

Indicación aprobada: tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva. La duración de tratamiento está limitada a 3 meses.

Los miomas uterinos son uno de los tumores benignos sensibles a las hormonas más habituales en las mujeres en edad reproductiva, los cuales se presentan en un 20 - 40%. Los síntomas más habituales de los miomas son dolor pélvico, presión pélvica y menorragia. Además, se han asociado también a infertilidad, abortos, partos pretérmino y complicaciones en el embarazo. Aunque en muchas ocasiones son asintomáticos o no se diagnostican, requieren una intervención clínica entre el 20 y el 50% de los casos. Dentro de estas intervenciones, se incluye la administración de AINE, ácido tranexámico y agonistas GnRH, y en el caso de no controlar los síntomas puede ser necesario un procedimiento quirúrgico.¹

Ulipristal, un modulador del receptor de progesterona con un bajo impacto en las concentraciones de estradiol, **no es propiamente un nuevo medicamento, ya que se comercializó a finales de 2009 como anticonceptivo oral de emergencia** con el nombre comercial EllaOne®. Ahora se ha aprobado a una dosis de 5 mg/día, durante un máximo de 3 meses, para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos, **siendo el primer fármaco de administración oral en esta indicación**.^{2,3}

Ulipristal (5-10 mg/día) ha sido comparado directamente con leuprorelina (3,75 mg/1 mes; vía intramuscular),

un agonista de la liberación de gonadotropina (GnRH), y ha demostrado no ser inferior en la reducción del sangrado uterino en el preoperatorio de mujeres con miomas uterinos y sangrados abundantes.⁴ Frente a placebo, este medicamento ha mostrado controlar los sangrados a la semana 13 de tratamiento en un 91% de los pacientes en comparación con el 19% de los pacientes del grupo placebo ($p < 0,001$). Y también ha mostrado reducciones significativas del volumen de los miomas (-21% con ulipristal 5 mg; -12% con ulipristal 10 mg; -3% con placebo, $p = 0,002$; $p = 0,006$ vs. placebo, respectivamente).⁵

En términos de seguridad, los efectos adversos más frecuentes asociados a ulipristal han sido dolor de cabeza, y dolor o malestar en las mamas. En comparación con leuprorrelina, **la aparición de sofocos (moderados-graves) es menor con ulipristal.** Concretamente, éstos se han notificado en un 11% en el grupo de ulipristal y en un 40% en el grupo de leuprorrelina ($p < 0,001$).⁶ Desde un punto de vista crítico, los dos estudios pivotaes disponibles están limitados por la corta duración del tratamiento, sólo de 13 semanas y, por tanto, se necesita más información para establecer la efectividad y la seguridad de este medicamento a largo plazo. Concretamente, una de las principales preocupaciones como modulador del receptor de progesterona es el potencial incremento

del riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer.⁶

Ulipristal ha mostrado reducir el sangrado y el tamaño de los tumores uterinos y se trata del primer medicamento de administración oral en esta indicación, característica que puede ser de preferencia para los pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los datos de efectividad y seguridad a largo plazo son limitados y que no se dispone de resultados sobre la mejora de la cirugía posterior de los miomas uterinos, como tampoco se dispone de estudios donde se evalúe la administración de ulipristal antes o después de un agonista GnRH.^{1,7}

Bibliografía

1. Ulipristal Acetate. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Ukmi. NHS 2012 [Internet]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Ulipristal_May12b.pdf]
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: <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* 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* 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]. [Acceso: 3 de diciembre de 2013. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ulipristal_acetate_Esmya_FINAL_January_2013_Amended_080213_for_website.pdf]

Fecha de redacción: **Diciembre 2013**

En el próximo número: **Actualización sobre el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa con los nuevos contraceptivos orales**

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

Dirección: Francesc Brosa Llinares

Subdirección: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinación de la Comisión de Información Terapéutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: 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 Madrudejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaría técnica: Rosa Rebordosa Masip

SopORTE técnico: CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaría Técnica de la Comisión d'Informació Terapéutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapéutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

