

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2012 (II)

Laura Diego, Laia Robert

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Introducció

Aquest butlletí és el segon dels dos números que es publiquen cada any sobre una selecció dels nous medicaments comercialitzats al nostre entorn i té com a objectiu presentar de manera sintètica la informació disponible, a més de presentar-ne el possible posicionament dins la terapèutica.

La selecció dels medicaments que es revisen es fa tenint en compte l'interès que puguin tenir per als professionals sanitaris, sigui perquè per exemple són el primer d'un nou grup, pel seu potencial impacte en la pràctica clínica o precisament pel contrari, perquè no afegixen valor a l'arsenal terapèutic disponible. En aquesta ocasió s'han seleccionat tres medicaments comercialitzats durant el segon semestre de 2012, els quals són el **bromur d'aclidini**, el segon antagonista muscarínic de llarga durada (LAMA, per les sigles en anglès) disponible al nostre entorn després del bromur de tiotropi; la **linagliptina**, un inhibidor de la DDP-4 més que es comercialitza per al tractament de la diabetis mellitus de tipus 2; i la **fidaxomicina**, el primer d'un nou grup d'antibiòtics anomenats macrocíclics, indicat per al tractament de la diarrea per *Clostridium difficile*. L'últim medicament que inclou la nostra selecció, la **col-lagenasa de Clostridium histolyticum**, tot i no haver-se comercialitzat tan recentment, és el primer medicament autoritzat per al tractament de la contractura de Dupuytren.

Tal com es va fer per als números anteriors, cal destacar que aquestes revisions són breus i, en aquest sentit, tot i que s'aborden les característiques principals del medicament, com l'eficàcia clínica, el perfil de seguretat i el possible lloc en la terapèutica, per obtenir-ne informació addicional es recomana que consulteu les referències bibliogràfiques de cada medicament.

Bromur d'Aclidini

Nom comercial: Eklira Genuair[®]▲

Laboratori: Almirall S.A.

Acció farmacològica: antagonista selectiu competitiu dels receptors muscarínics

Presentacions:

- Eklira Genuair[®] 322 µg/dosi, pols per inhalació, inhalador 60 dosis

PVP: 47,61 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica i aportació reduïda

Grup terapèutic: R03BB05, anticolinèrgics

Indicació aprovada: tractament broncodilatador de manteniment per alleugerir els símptomes en els pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una pneumopatia que es caracteritza per la presència d'una obstrucció crònica i poc reversible al flux aeri, causada principalment per la reacció inflamatòria al fum del tabac.¹ És un trastorn pulmonar progressiu associat a una morbiditat i mortalitat important^{2, 3} i s'estima que, al nostre entorn, un 10,2% de la població entre 40 i 80 anys pateix aquesta malaltia que causa aproximadament 18.000 morts anuals.²

El bromur d'aclidini és el segon antagonista muscarínic de llarga durada indicat com a tractament de manteniment de l'MPOC. La dosi aprovada és de 400 µg (equivalent a 322 µg d'aclidini) administrada dos cops al dia a través d'un inhalador multidosi de pols seca (Genuair[®]). Aquest fàrmac no requereix ajust de dosi en ancians ni en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.⁴

Eficàcia clínica

L'evidència de l'eficàcia clínica del bromur d'aclidini en l'MPOC es basa en dos estudis de fase III de disseny similar: un de 24 setmanes de durada (ATTAIN, n = 828) i l'altre de 12 setmanes (ACCORD COPD I, n = 561), en els quals s'ha comparat l'administració d'aquest fàrmac (200 o 400 µg/12 h) amb un placebo.^{5, 6} Ambdós estudis van incloure pacients de més de 40 anys amb MPOC moderada o greu, segons la classificació GOLD, i van permetre l'ús de corticoides i teofil·lina, i també de salbutamol com a medicació de rescat. La variable principal d'eficàcia en tots dos estudis va ser el canvi en el volum espirat màxim en el primer segon d'inspiració forçada (FEV1, per les sigles en anglès) abans de la primera dosi matinal. En l'estudi ATTAIN, el canvi en FEV1 respecte al valor basal va ser significativament superior en el grup del bromur d'aclidini 400 µg/12 hores que en el grup placebo (diferència de 128 ml; IC 95%: 85-170 ml; p < 0,0001). Els resultats van ser similars també en l'es-

tudi ACCORD COPD I (diferència de 124 ml; IC 95%: 83 164 ml; $p < 0,0001$).

L'acilidini també va demostrar que millora la mitjana del FEV₁ en el valor pic respecte al basal i una major proporció de pacients tractats amb aquest fàrmac van experimentar millores en la dispnea i en la qualitat de vida (segons la puntuació del qüestionari respiratori de St. Georges Respiratory, SGRQ).⁵

Pel que fa a les exacerbacions de l'MPOC, la freqüència d'aquestes va ser més baixa en el grup de pacients tractats amb bromur d'acilidini 400 µg/12 h (11,8%) que en el grup tractat amb un placebo (15,6%).

Es disposa també d'un tercer estudi no publicat (ACCORD II), de 12 setmanes de durada i amb un disseny similar als anteriors. Segons l'EMA, els resultats d'aquest estudi es consideren en línia amb els obtinguts en els altres dos, tot i que les diferències observades van ser menors i no van arribar al llindar de rellevància clínica.⁴

Perfil de seguretat

El bromur d'acilidini ha estat ben tolerat en els estudis disponibles i en general presenta una baixa biodisponibilitat.^{3, 7} Els efectes adversos que s'han notificat en l'administració d'aquest fàrmac són mal de cap (6,6%) i nasofaringitis (5,5%).^{8, 9} Com els altres fàrmacs anticolinèrgics inhalats, l'acilidini pot provocar efectes antimuscarínics com ara sequedat de boca, retenció urinària i increment de la pressió intraocular. S'ha observat, però, que aquest tipus d'efectes adversos eren ser similars entre l'acilidini i placebo.^(8,10)

De manera general, tots els fàrmacs anticolinèrgics s'han d'administrar amb precaució en pacients amb glaucoma d'angle tancat, amb hiperplàsia prostàtica i amb obstrucció del coll de la bufeta.

Pel que fa als efectes anticolinèrgics en el sistema cardiovascular, la fitxa tècnica d'aquest fàrmac indica que s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb antecedents d'infart de miocardi recent (últims 6 mesos), angina inestable, arítmia de nova aparició diagnosticada en els últims 3 mesos o hospitalització per insuficiència cardíaca en els últims 12 mesos.^{2, 4} Tenint en compte que en alguns estudis s'ha trobat una relació entre l'ús de fàrmacs anticolinèrgics inhalats i esdeveniments cardiovasculars, s'ha posat en marxa un estudi postautorització per avaluar aquesta qüestió en relació amb el bromur d'acilidini.^(10,11)

Lloc en la Terapèutica

La base del tractament simptomàtic de l'MPOC estable són els fàrmacs broncodilatadors de llarga du-

rada: fàrmacs agonistes β2-adrenèrgics (salmeterol, formoterol i indacaterol, denominats en anglès LABA) i fàrmacs antagonistes muscarínics (LAMA) com el bromur de tiotropi. En funció dels símptomes, la gravetat i les exacerbacions, a aquests fàrmacs se'ls poden afegir altres medicaments com corticosteroides inhalats, teofil·lina, inhibidors de la fosfodiesterasa IV o mucolítics.^{1, 12}

Fins ara, l'únic LAMA autoritzat per al tractament de l'MPOC era el bromur de tiotropi d'administració un cop al dia. De moment, no es disposa de dades que comparin directament el bromur d'acilidini amb el bromur de tiotropi o altres LABA. No obstant això, les dades sobre els efectes en la funció pulmonar i les dades centrades en l'estat del pacient, obtingudes a partir d'algunes comparacions indirectes, són similars a les del bromur de tiotropi.⁷

Tot i que en principi ha estat un fàrmac ben tolerat i ha mostrat efectes beneficiosos sobre el FEV₁, cal tenir en compte que manquen dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini, ja que els estudis són de curta durada i tampoc no es disposa d'evidència sobre els efectes en les exacerbacions de l'MPOC o els ingressos a l'hospital.⁹ No obstant això, el bromur d'acilidini ofereix alguns avantatges en pacients en els quals està indicada una teràpia amb LAMA, com ara que l'inhalador multidosi de pols seca (Genuair®) podria ser més fàcil d'utilitzar que les teràpies alternatives tot i això cal tenir en compte que, en general, per als pacients amb MPOC el maneig d'aquests inhaladors és difícil i freqüentment requereixen de l'ús de càmeres d'inhalació; l'administració de dos cops al dia comporta una broncodilatació nocturna més sostinguda si es compara amb l'ús de bromur de tiotropi al matí; en estudis indirectes s'ha observat que els efectes antimuscarínics, com la sequedat de boca, serien menys freqüents que en el cas del bromur de tiotropi; i amb un preu inferior respecte a aquest altre LAMA.^{7, 9}

En relació amb el posicionament d'alguns dels organismes oficials, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) ha acceptat l'ús d'aquest fàrmac en el sistema de salut escocès, com a tractament broncodilatador de manteniment per alleugerir els símptomes en pacients adults amb MPOC. Per altra banda, el NICE indica la necessitat de publicar estudis comparatius de llarga durada amb alternatives terapèutiques i, de moment, quant a la seva prescripció recomana considerar l'evidència disponible, el perfil de seguretat i el cost d'aquest fàrmac respecte als altres tractaments per a l'MPOC, a més de considerar els factors individuals de cada pacient.¹³ Al nostre entorn, de moment es disposa de l'informe de posicionament terapèutic d'aquest fàrmac realitzat per l'AEMPS, en el qual es conclou que «les dades disponibles no permeten concloure que hi hagi diferències clíniques rellevants en eficàcia, seguretat o compliment terapèutic amb altres anticolinèrgics inhalats autoritzats com Spiriva®»

Principi actiu	Presentació	PVP IVA (€)	Posologia
Bromur d'acilidini ▲Eklira Genuair®	322 µg/dosi, pols per inhalació, 1 inhalador 60 dosis	47,61	1 inhalació/12 h
Bromur de tiotropi Spiriva®	18 µg, 30 càpsules + dispositiu HandiHaler® pols	52,76	1 càpsula (18 µg) /24 h

Font d'informació: BOT

(bromur de tiotropi), mentre que no hi ha dades comparatives amb ATROVENT® (bromur d'ipratropi)».²

Bibliografia

1. Guia de pràctica clínica. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. ICS [Internet]. [Accedit: 7 de gener de 2013]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/mpoc/docs/Guia%20breu%20MPOC%20A-4%20FILMAR.pdf>
2. Informe de posicionamiento terapéutico de Bromuro de Acildinio. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Desembre de 2012. [Internet]. [Accedit: 7 de gener de 2013]. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_acildinio-PT_V1_15102012.pdf
3. Frampton JE. Acildinio: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012;72(15):1999-2011.
4. European Medicines Agency - Find medicine - Ekira Genuair [Internet]. [Accedit: 7 de gener de 2013]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002211/human_med_001571.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
5. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agustí A, Lamarca R, De Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily acildinio bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012;40(4):830-6.
6. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acildinio bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012;9(2):90-101.
7. Gupta V, Singh D. Acildinio bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(6):581-8.
8. Acildinio bromide. MTRAC. 2012 [Internet]. [Accedit: 7 de gener de 2013]. Disponible a: <http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/facelth/facelthtop/mtrac/documents/summary/Acildinio%20SUM%20final.pdf>
9. Acildinio bromide for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. RDTC. NHS. Octubre de 2012 [Internet]. [Accedit: 7 de gener de 2013]. Disponible a: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_117_Acildinio.pdf
10. Acildinio Bromide (Tudorza Pressair) for COPD. *Med Lett Drugs Ther.* 2012; 54(1405):99-100.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(12):1439-50.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 [Internet]. [Accedit: 8 de gener de 2013]. Disponible a: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
13. ESNM8: Chronic obstructive pulmonary disease: acildinio bromide. NICE. 2012 [Internet]. [citat: 8 de gener de 2013]. Recuperat a partir de: <http://publications.nice.org.uk/esnm8-chronic-obstructive-pulmonary-disease-acildinio-bromide-esnm8/>

Col·lagenasa de *Clostridium Histolyticum*

Nom comercial:  Xiapex®

Laboratori: Pfizer Limited

Acció farmacològica: formulació enzimàtica que hidrolitza el col·lagen.

Presentacions:

- Xiapex® 0,9 mg vial en pols + vial dissolvent **PVP:** 812,15 €

Condicions de dispensació: ús hospitalari

Grup terapèutic: M09AB02, altres fàrmacs per a desordres del sistema musculoesquelètic-enzims.

Indicació aprovada: tractament de la contractura de Dupuytren en pacients adults que presenten corda palpable.

La contractura de Dupuytren (CD) és un trastorn fibroproliferatiu que cursa amb un apimament de la pell palmar i l'aparició de nòduls de col·lagen que es fixen a la pell i a la fàscia de la mà. Aquests nòduls poden créixer i formar cordes que provoquen una flexió progressiva de les articulacions metacarpofalàngica (MF) i interfalàngica proximal (IFP). Es tracta d'un trastorn benigne però que pot comportar una incapacitat considerable.¹

Fins a la recent comercialització de Xiapex®, l'únic tractament eficaç disponible per al tractament d'aquesta malaltia era la cirurgia. Aquest fàrmac, que s'administra localment a les cordes palmars, és una formulació de dos enzims col·lagenases obtinguts del bacteri *Clostridium histolyticum* que hidrolitzen el col·lagen i causen la ruptura de la corda.^{1 3} La dosi recomanada és de 0,58 mg per injecció i corda, i el volum reconstituït que s'ha d'administrar depèn del tipus d'articula-

ció que es tracti. Cal realitzar l'extensió dels dits 24 hores després de l'administració del fàrmac, per facilitar el trencament de la corda. Si la resposta no ha estat satisfactòria es pot repetir l'administració després de 4 setmanes i repetir-ho com a màxim tres vegades, mantenint aquest mateix interval de temps.²

Eficàcia clínica

L'eficàcia clínica de la formulació de col·lagenasa de *Clostridium histolyticum* es basa en dos assajos clínics similars, comparatius amb un placebo, amb cegament doble i de 90 dies de durada (CORD I i CORD II).^{4, 5} En aquests estudis es van reclutar 308 i 66 pacients, respectivament, amb CD com a mínim en un dit, de 20° a 100° en les articulacions MF o de 20° a 80° en les IFP, amb corda palpable i incapacitat de col·locar els dits afectats i la mà plana sobre la taula. En ambdós estudis es van estratificar els pacients en funció de la gravetat de l'articulació principal afectada i es van aleatoritzar a rebre 0,58 mg del fàrmac o d'un placebo. L'endemà de l'administració es va permetre la manipulació de les articulacions tres cops amb un procediment estandaritzat per ajudar a la ruptura de les cordes. A més, els pacients van haver de dormir amb una fèrula durant 4 mesos. En ambdós estudis es va definir un *cicle* com el procés comprès per la injecció, la manipulació posterior i els 30 dies de seguiment, i es van permetre fins a tres cicles de tractament per corda. La variable primària d'eficàcia va ser la reducció de la contractura en l'articulació principal fins a 0° 5° de l'extensió completa als 30 dies següents a l'administració de la injecció.

En l'estudi CORD I es van administrar 741 injeccions (444 amb aquest fàrmac i 297 amb un placebo) i en el 64% de les articulacions tractades amb col·lagenasa es va observar una reducció de 0° 5° en l'extensió completa, respecte al 6,8% de les tractades amb un placebo ($p < 0,001$).⁴

En el segon estudi CORD II, amb només 66 pacients, també es va observar que més articulacions tractades amb el fàrmac van presentar reduccions en la contractura de fins a 0° 5° respecte a la normalitat després de 30 dies de la última injecció (44,4% respecte al 4,8% del placebo; $p < 0,001$). Quan es van estratificar els resultats per tipus d'articulació, aquests només van ser significatius en el cas de les articulacions principals que impliquen la MF (65% respecte al 9%; $p = 0,0003$).⁵

Recentment s'han publicat les dades a tres anys d'un estudi de seguiment a llarg termini dels pacients tractats amb aquest fàrmac. Concretament, s'hi inclouen dades de 1.080 articulacions (648 MF i 432 IFP; $n = 643$ pacients). D'aquestes articulacions, 623 van aconseguir reduir la contractura fins a 0° 5° respecte a la normalitat en els estudis inicials. S'han observat recurrències en un 35% de les articulacions (217 de 623) i aquesta taxa va ser més alta en les articulacions IFP (56%) que en les MF (27%). Els autors indiquen que les taxes de recurrència són similars a les d'altres tractaments estàndards. S'ha observat també que de les 301 articulacions que inicialment van corregir parcialment la contractura, un 50% no ha mostrat resultats duradors.⁶

Perfil de seguretat

Aproximadament, el 97% dels pacients que van rebre col·lagenasa de *Clostridium histolyticum* en el primer estudi, i vora el 100% en el segon, van notificar com a mínim un efecte advers relacionat amb el tractament.^{1, 4, 5} Tot i això, la majoria dels efectes adversos observats van ser d'intensitat lleu a moderada, van remetre entre 1 i 2 setmanes després de la injecció i estaven relacionats principalment amb la mateixa injecció o amb el procediment posterior de manipulació.⁷ Entres els efectes adversos relacionats amb l'administració del fàrmac hi ha edema, hematoma, hemorràgia i dolor. Altres efectes adversos descrits en un 10% dels pacients han estat limfoadenopatia, pruit, hematomes i dolor a l'extremitat.¹

La majoria dels pacients tractats amb aquest fàrmac ha desenvolupat anticossos a la col·lagenasa, però sembla que no hi ha cap correlació entre el desenvolupament d'aquests anticossos i la resposta clínica o l'aparició d'efectes adversos.³

La fitxa tècnica indica que cal administrar aquest fàrmac amb precaució en pacients amb trastorns de la coagulació o en els que reben medicació anticoagulant, perquè un percentatge alt dels pacients dels assajos clínics ha presentat hematomes i hemorràgies. En aquest sentit, es permet l'ús diari d'àcid acetilsalicílic (fins a 150 mg/dia), però no es recomana l'ús d'anticoagulants els 7 dies anteriors a la injecció. Tampoc no se'n recomana l'administració en pacients que han rebut tetraciclins durant els 14 dies anteriors a la injecció, ja que en estudis in vitro s'ha observat que els derivats d'aquests antibiòtics inhibeixen la degradació de col·lagen.^{1, 2}

Lloc en la terapèutica

L'objectiu del tractament de la CD és la millora de la flexibilitat dels tendons flexors i l'elecció d'aquest tractament depèn de la gravetat de la malaltia. En els pacients amb símptomes lleus es recomana que realitzin exercicis d'estirament de les articulacions afectades i es recomana l'ús de guants especials. L'administració de corticoides amb triamcinolona i lidocaïna pot ser d'utilitat en casos de dolor local o en casos de creixements nodulars ràpids. En els casos moderats a greus, el tractament estàndard és la cirurgia (fasciectomia oberta) i també la fasciotomia percutània.⁸

La col·lagenasa de *Clostridium histolyticum* és el primer i únic fàrmac comercialitzat per al tractament de la CD. En els estudis disponibles, aquest fàrmac ha demostrat que és més eficaç que un placebo en la reducció de la contractura en pacients amb corda palpable. Cal tenir en compte, però, que aquest fàrmac no s'ha comparat amb altres teràpies actives com la cirurgia, ni tampoc no s'han estudiat els efectes de la seva administració en decisions quirúrgiques posteriors. De moment no es disposa de dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini i el temps de seguiment dels estudis després de la injecció es pot considerar curt, tenint en compte la cronicitat de la malaltia.¹

En relació amb el cost, s'estima que el tractament amb aquest fàrmac seria més barat que la majoria de les opcions quirúrgiques i, teòricament, el seu ús reduiria el nombre de pacients que requereixen cirurgia. No obstant això, no és clar quants pacients tractats amb aquest fàrmac requeriran cirurgia a posteriori.¹

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) ha acceptat l'ús de la col·lagenasa de *Clostridium histolyticum* en el sistema de salut escocès, amb les restriccions següents que cal tenir en compte: ús com a alternativa a la fasciectomia en pacients adults amb CD moderada, amb corda palpable i amb més de dues articulacions afectades, en els quals no es considera adequada la realització d'una fasciotomia percutània.³

Bibliografia

1. Xiapex for Dupuytren's contracture. Drug Ther Bull. 2011;49(12):138-41.
2. Fitxa Tècnica Xiapex [Internet]. [Accedit: 21 de desembre de 2012]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002048/WC500103373.pdf
3. Collagenase clostridium histolyticum 0.9 mg powder and solvent for solution for injection (Xiapex®). SMC. NHS. 2012 [Internet]. [Accedit: 21 de desembre de 2012]. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_collagenase_Xiapex_RESUBMISSION_FINAL_April_2012_Amended_30.05.12.pdf
4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. N Engl J Med. 2009;361(10):968-79.
5. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase Clostridium histolyticum: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. J Hand Surg Am. 2010;35(12):2027-38.
6. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. J Hand Surg Am. 2013;38(1):12-22.
7. Colagenasa de Clostridium histolyticum. La Fe. Hospital Universitari i Politècnic. Novembre de 2011 [Internet]. [Accedit: 8 de gener de 2013]. Disponible a: http://gruposde-trabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/XIAPEX_HULF_11_2011.pdf
8. Bruce C Anderson, Rohit Aggarwal. Dupuytren's contracture. In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2012.

Fidaxomicina

Nom comercial: ▲Dificlir®

Laboratori: Astellas Pharma Europe

Acció farmacològica: antibiòtic macrocíclic

Presentacions:

- Dificlir® 200 mg comprimits recoberts amb pel·lícula **PVP: 1.618,15 €**

Condicions de dispensació: recepta mèdica i dispensació hospitalària

Grup terapèutic: A07AA12, antidiarreics, agents antiinflamatoris/antiinfecciosos intestinals, antibiòtics.

Indicació aprovada: tractament en adults d'infeccions per *Clostridium difficile*, també conegudes com diarrees associades a *C. difficile*.

Clostridium difficile és un bacteri grampositiu, anaeròbic i formador d'espores. La diarrea per infecció de *C. difficile*, és resultat del sobrecreixement d'aquest bacteri en el colon, generalment associada a l'administració prèvia d'antibiòtics que modifiquen la flora gastrointestinal permetent la seva proliferació. La presentació clínica pot variar des d'una diarrea lleu fins a una colitis pseudomembranosa fulminant, que en els casos greus pot causar la mort. La incidència i gravetat de la diarrea per *C. difficile* ha augmentat en els últims anys i en alguns països s'ha associat a una soca hipervirulenta anomenada *North American Pulsed Field* de tipus 1 (NAP1/BI/027).^{1, 3}

La fidaxomicina (Dificlir®) és el primer d'una nova classe d'antibiòtics macrocíclics que inhibeix la síntesi de l'RNA bacterià i interfereix amb l'RNA polimerasa en un lloc diferent al de les rifamicines. Presenta

una activitat alta enfront *C. difficile*, però una activitat moderada enfront altres organismes, i per tant preserva la flora gastrointestinal. La pauta de fidaxomicina autoritzada per al tractament de la diarrea per *C. difficile* és de 200 mg/12 h durant 10 dies. Tot i que no es requereix ajust de dosi en la insuficiència renal, es recomana precaució en la seva prescripció en pacients amb insuficiència renal greu i en insuficiència hepàtica moderada a greu.¹

Eficàcia clínica

L'eficàcia i la seguretat de la fidaxomicina s'ha estudiat en dos assajos clínics pivotals de no inferioritat, amb cegament doble i aleatoritzats, amb un protocol idèntic en què es va comparar la fidaxomicina amb la vancomicina oral en un total de 1.147 pacients amb diarrea per *C. difficile* moderada a greu.^{4,5} En ambdós estudis, la variable primària d'eficàcia ha estat la taxa de curació clínica, definida com menys de 3 deposicions al dia durant 2 dies consecutius. També s'hi han estudiat altres variables secundàries com les taxes de recurrència i de curació global. En ambdós estudis, l'administració de fidaxomicina 200 mg/12 h va demostrar una eficàcia similar a la de la vancomicina oral 125 mg/6 h, ambdós fàrmacs administrats durant 10 dies. En el primer estudi, no es van trobar diferències en la taxa de curació clínica amb la fidaxomicina que va ser del 88,2% respecte al 85,8% amb la vancomicina.⁴ La taxa de recurrència va ser més baixa en el grup de pacients tractats amb fidaxomicina que en els tractats amb vancomicina (15,4% i 25,3%, respectivament; $p = 0,005$), excepte en el subgrup de pacients infectats amb la soca hipervirulenta NAP1/BI/027, que és la més difícil de tractar. Els resultats del segon estudi, que incloïa pacients d'Europa, va confirmar la no inferioritat de la fidaxomicina respecte a la vancomicina amb una taxa de curació clínica del 87,7% i els 86,8%, respectivament (IC 95%: -4,9 a 6,7%; $p = 0,754$). En aquest estudi, la taxa de recurrència també va ser més baixa en el grup de pacients tractats amb fidaxomicina que en els tractats amb vancomicina, i en el cas del subgrup de pacients europeus aquestes taxes eren del 9,0% i el 23,2%, respectivament ($p = 0,011$).^{2,5}

De moment no s'ha identificat resistència a la fidaxomicina ni tampoc no s'han identificat resistències creuades amb cap de les altres antibiòtics, com ara els betalactàmics, macròlids, metronidazole, quinolones, rifampicina i vancomicina.^{1,2}

Perfil de seguretat

En general, la fidaxomicina ha estat ben tolerada en els assajos clínics i la taxa d'abandonaments dels estudis ha estat del 5,9%. L'absorció limitada després de l'administració oral de fidaxomicina provoca que els efectes adversos siguin fonamentalment de caràcter gastrointestinal, i les reaccions adverses més freqüentment notificades són les nàusees (2,7%), els vòmits (1,2%) i el restrenyiment (1,2%). Els pacients amb malalties inflamatòries del tracte gastrointestinal

han estat exclosos dels assajos clínics i en aquests es recomana administrar el fàrmac amb precaució, ja que l'absorció i el risc d'efectes adversos sistèmics podria ser més alt en aquesta població.³

En els assajos clínics no s'han trobat diferències en la incidència d'efectes adversos i sembla que la fidaxomicina presenta un perfil de seguretat similar al de la vancomicina oral. Tot i que s'han posat en marxa estudis sobre l'administració repetida del tractament, de moment, però, no hi ha resultats.

La fidaxomicina i el seu metabòlit principal són substrats de la glicoproteïna P i per tant no es recomana administrar-los juntament amb inhibidors potents de la glicoproteïna P (per exemple, la ciclosporina, el ketoconazole, el verapamil, etc.), ja que podria augmentar la concentració plasmàtica de fidaxomicina. No obstant això, no es recomana cap ajust de dosi.

Lloc en la terapèutica

La diarrea per *C. difficile* és una malaltia amb una considerable morbiditat i mortalitat i la base del seu tractament és el metronidazole o la vancomicina oral (en funció de la gravetat de la malaltia). Tot i que els pacients generalment responen al tractament, la recurrència és freqüent.⁶

La fidaxomicina és el primer d'una nova classe d'antibiòtics, els macrocíclics, que s'ha autoritzat per al tractament de la diarrea induïda per *C. difficile*. La fidaxomicina ha demostrat una taxa de curació clínica similar a la de la vancomicina oral en pacients amb diarrea per *C. difficile* no recurrent i menys recurrències en els pacients que no han estat infectats amb la soca hipervirulenta.⁷ No obstant això, aquest antibiòtic no s'ha comparat amb altres fàrmacs emprats freqüentment, com el metronidazole.

La fidaxomicina ha estat ben tolerada i els seus efectes adversos estan limitats per la baixa absorció sistèmica. Aquest fàrmac presenta dos avantatges principals; el primer és que la seva pauta d'administració és més còmoda que la de la vancomicina oral, ja que es redueix el nombre de preses de 4 a 2. Tot i això, aquest avantatge podria ser relatiu si l'administració és hospitalària. El segon avantatge és que presenta una absorció oral mínima, la qual cosa podria comportar un perfil d'efectes sistèmics adversos millor que el del metronidazole. Tot i això, cal tenir en compte que és tracta d'un medicament amb un preu significativament superior al de les alternatives disponibles.²

De moment, només disposem de recomanacions del Regne Unit, on s'ha restringit el seu ús a la prescripció dels especialistes en malalties infeccioses en determinades poblacions de pacients amb diarrea per *C. difficile* greu o recurrent a Gal·les, o només en el cas de la primera recurrència a Escòcia.^{8,9} Amb la informació disponible i l'increment considerable de preu que representa, fins que no es publiquin recomanacions sobre el seu posicionament terapèutic al nostre entorn, es recomana que es continuï fent servir els agents considerats de primera línia i que

Medicament	Pauta	Presentació (Preu)	Cost/tractament
Fidaxomicina ( Dificlir®)	200 mg/12 h, 10 dies	200 mg, 20 comprimits	1.618,15 €
Metronidazole	500 mg/8 h, 14 dies	250 mg, 20 comprimits	7,10 €
Vancomicina oral*	125 mg/6 h, 14 dies	Vancomicina oral EFG	75,46 €
		Pols per a solució 500 mg, (5,39 €)	

(*) No hi ha comprimits; s'administra per via oral.

se'n reservi l'ús per als pacients en els quals ha demostrat més beneficis, és a dir, els pacients amb alt risc de recurrència, tot i que de moment no queda clar com se'ls ha d'identificar a la pràctica clínica.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. European Public assessment Report. Dificlir. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf. [Accedit: 21 de gener de 2013]
2. London New Drugs Group. Disponible a: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Fidaxomicin/>. [Accedit: 21 de gener de 2013]
3. Drug and Therapeutics Bulletin. Fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile Infection. DTB. 2012;50(11):130-2.
4. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011;364(5):422-31.
5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012;12(4):281-9.
6. Crawford T, Huesgen E, Danziger L. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic for the treatment of Clostridium difficile infection. Am J Health Syst Pharm. 2012;69(11):933-43.
7. Fidaxomicin (Dificid) for Clostridium difficile infection Med Lett Drugs Ther. 2011;53(1373):73-74.
8. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation Advice No: 3712. Fidaxomicin (Dificlir®). Disponible a: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/fidaxomicin%20%28Dificlir%29%20FAR.pdf>. [Accedit: 21 de gener de 2013]
9. Scottish Medicines Consortium. Fidaxomicin. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advise/fidaxomicin_Dificlir_FINAL_June_2012_for_website.pdf. [Accedit: 21 de gener de 2013]

Linagliptina

Nom comercial: Trajenta®; Jentaduet®

Laboratori: Boehringer Ingelheim España

Acció farmacològica: hipoglucemiant inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4
Presentacions:

- Trajenta® 5 mg
30 comprimits recoberts **PVP: 59,95 €**
- Jentaduet® 2,5 mg linagliptina/850 mg metformina
60 comprimits recoberts **PVP: 65,57 €**
- Jentaduet® 2,5 mg linagliptina /1.000 mg metformina
60 comprimits recoberts **PVP: 65,57 €**

Condicions de dispensació: recepta mèdica, aportació reduïda

Grup terapèutic: A10BH05, hipoglucemiant inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

Indicació aprovada: tractament de la diabetis mellitus de tipus 2 per millorar el control glucèmic en adults:

a) com a monoteràpia

- en pacients controlats inadecuadament amb dieta i exercici, per ells mateixos, i per als la metformina no és adequada a causa d'una intolerància o està contraindicada a causa d'una insuficiència renal.

b) com a tractament en combinació

- amb metformina quan la dieta i l'exercici, amb la metformina sola, no proporcionen un control glucèmic adequat;
- amb la sulfonilurea i la metformina quan la dieta i l'exercici, juntament amb el tractament dual amb aquests medicaments, no proporcionen un control glucèmic adequat;
- amb insulina, amb metformina o sense, quan aquesta pauta posològica sola, amb dieta i exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat.

Els estudis poblacionals estimen que la prevalença de la diabetis mellitus de tipus 2 (DM2), en persones de més de 30 anys, varia entre un 10% i un 15%. La DM2 és una malaltia complexa, en la qual estan implicats diferents trastorns metabòlics com un dèficit de secreció d'insulina, la resistència a aquesta

hormona en els teixits perifèrics i un increment de la producció de glucosa. La hiperglucèmia provoca un augment de la glicació de les proteïnes, que condueix a l'aparició de complicacions microvasculars i macrovasculars, les quals són les responsables de la morbiditat i mortalitat de la DM2.¹

La linagliptina (Trajenta®) és un nou inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4), l'enzim que inactiva les hormones incretines actives (GLP-1 i GIP), les quals s'alliberen a l'intestí en resposta als àpats i incrementen la secreció d'insulina, redueixen la de glucagó i provoquen una disminució de la glucèmia.^{1,2} La linagliptina s'ha autoritzat en monoteràpia i en teràpia combinada (vegeu-ne la indicació completa a la fitxa) amb una dosi de 5 mg/dia. Quan la linagliptina s'utilitza en combinació amb sulfonilurea o insulina, s'ha de valorar reduir la dosi d'aquests últims fàrmacs per tal de disminuir el risc d'hipoglucèmia. No es requereix ajust de dosi en els pacients amb insuficiència renal.²

Eficàcia clínica

De l'extens programa clínic de la linagliptina, hi ha quatre assajos clínics fonamentals que n'avalen l'autorització de comercialització. Aquests eren estudis de cegament doble, aleatoritzats, comparatius amb un placebo i que van avaluar les reduccions de l'HbA1c després de l'administració de linagliptina 5 mg/dia, en monoteràpia o teràpia combinada, respecte a un placebo durant 24 setmanes.^{3,6} En monoteràpia, la linagliptina 5 mg/dia va mostrar una diferència significativa en la reducció de l'HbA1c de -0,69% (IC 95%: -0,85 a -0,53; $p < 0,0001$) respecte al grup del placebo.³ En els tres estudis amb teràpia combinada, la linagliptina va aconseguir reduccions de l'HbA1c estadísticament significatives. En l'estudi amb teràpia dual amb metformina ($n = 701$), la diferència en la reducció mitjana de l'HbA1c va ser de -0,64% (IC 95%: -0,78 a -0,50; $p < 0,0001$) quan es va afegir linagliptina 5 mg/dia o un placebo als pacients que no aconseguen un grau de control òptim amb dosis de metformina superiors a 1.500 mg/dia.⁴ Tot i que en l'estudi amb teràpia dual amb pioglitazona ($n = 389$) la diferència en la reducció mitjana de l'HbA1c aconseguida en el grup de pacients tractats amb la linagliptina respecte al grup tractat amb un placebo va ser estadísticament significativa (-0,51%, IC 95%: -0,71 a -0,30; $p < 0,0001$), l'EMA va considerar que aquesta diferència no era clínicament rellevant i finalment no va autoritzar la indicació en teràpia dual amb pioglitazona.^{1,5} L'estudi amb triple teràpia ($n = 1.058$) va mostrar que l'addició de linagliptina a metformina i una sulfonilurea comportava una reducció mitjana de l'HbA1c d'un -0,72% en el grup de pacients tractats amb linagliptina respecte a un -0,1% en el grup tractat amb un placebo (IC 95%: -0,73 a -0,50; $p < 0,0001$).⁶

Recentment s'ha publicat un estudi comparatiu que mostra una eficàcia similar entre la linagliptina i la glimepirida quan s'administren en teràpia dual amb la metformina.⁷ En aquest assaig clínic, de no inferioritat, 1.552 pacients que no aconseguien un bon control glucèmic amb la metformina es van aleatoritzar a rebre linagliptina 5 mg o glimepirida (1 4 mg) un cop al dia. Tot i que dos anys després els resultats als dos anys van mostrar reduccions similars de l'HbA1c de -0,16% i -0,36% amb linagliptina i glimepirida, respectivament (diferència de 0,20%, IC 97,5%: 0,09 a 0,30; p=0,0004), la rellevància clínica d'aquestes reduccions podria ser qüestionable.

Perfil de seguretat

En general, la linagliptina ha estat ben tolerada en els assajos clínics i la taxa d'abandonaments ha estat del 2,3%.² Les reaccions adverses més freqüentment notificades han estat cefalea, nasofaringitis i, menys freqüentment, reaccions d'hipersensibilitat, tos, manca de gana, nàusees, vòmits i pruit.⁸ La linagliptina ha mostrat un efecte neutre sobre el pes.²

Tot i que la incidència d'hipoglucèmies ha estat baixa (5% respecte al 2,4% amb un placebo), cal tenir en compte que el risc d'hipoglucèmia s'incrementa quan s'afegeix un medicament que augmenta la secreció d'insulina.² D'aquesta manera, en l'estudi amb triple teràpia es va observar que la incidència d'hipoglucèmia en el grup de pacients tractats amb metformina i sulfonilurea era del 14,8%, mentre que aquesta incidència augmentava fins al 22,7% quan s'hi afegia la linagliptina.⁶

De la mateixa manera que amb la resta d'inhibidors de la DPP-4, sembla que s'incrementa el risc de pancreatitis aguda i, en aquest sentit, es recomana informar als pacients dels signes i símptomes d'aquesta malaltia.^{2, 9} Tot i que es disposa d'una experiència d'ús de dos anys, la seguretat a llarg termini de la linagliptina, i en general dels inhibidors de la DPP-4, encara no està ben establerta. De moment es desconeixen els seus efectes cardiovasculars i també els efectes de la inhibició de la DPP-4 sobre la diferenciació cel·lular i el sistema immunitari, uns efectes que continuen generant certes reserves sobre la seva seguretat a llarg termini.⁸

La linagliptina és un inhibidor dèbil del CYP3A4 i un substrat de la glicoproteïna P. Per aquest motiu, els medicaments inductors del CYP3A4 o de la glicopro-

teïna P, com la rifampicina, podrien reduir la concentració plasmàtica de linagliptina.²

Lloc en la terapèutica

La metformina ha demostrat reduccions de l'HbA1c d'un 1,5%-2,0% i d'un 30% 40% en la mortalitat i les complicacions macrovasculars en els pacients amb sobrepès. Per aquest motiu es considera el medicament d'elecció en els pacients en els quals les modificacions de l'estil de vida han estat insuficients per controlar la glucèmia. Les sulfonilurees han mostrat reduccions de l'HbA1c d'1,5% 2,0% i es presenten com tractament alternatiu en els pacients que no toleren la metformina o en els quals aquest fàrmac està contraindicat.¹

La linagliptina és el quart inhibidor de la DPP-4 que es comercialitza al nostre entorn; però, a diferència d'altres inhibidors de la DPP-4, no se n'ha autoritzat l'ús en doble teràpia amb sulfonilurees o pioglitazona (vegeu la taula 1 amb les associacions autoritzades per als diferents inhibidors de la DPP-4). En els assajos clínics, la linagliptina ha mostrat reduccions moderades de l'HbA1c (inferiors a l'1%) respecte a un placebo, les quals, tot i que són similars a les d'altres inhibidors de la DPP-4, són considerablement inferiors a les que s'aconsegueixen amb la metformina o les sulfonilurees. En un estudi comparatiu, la linagliptina, associada a la metformina, ha mostrat una eficàcia similar a la de la glimepirida. Tot i que ha estat ben tolerada, la seva seguretat a llarg termini encara no està ben establerta i hi ha algunes incerteses en relació amb els seus efectes cardiovasculars i sobre el sistema immunitari. Igual que la resta dels inhibidors de la DPP-4, sembla que pot incrementar el risc de pancreatitis i cal tenir especial precaució quan s'associa amb altres antidiabètics, atès l'increment del risc d'hipoglucèmia.

Amb l'evidència disponible, la manca d'estudis comparatius i de resultats sobre la morbimortalitat, la linagliptina es presenta com una opció més de tractament per als pacients que no aconseguen controlar l'HbA1c amb les sulfonilurees o quan aquestes estan contraindicades o no les toleren. Entre els seus avantatges cal destacar que no requereix ajust de dosi en els casos d'insuficiència renal; cal recordar, però, que hi ha alternatives que tampoc no ho requereixen (gliquidona, repaglinida o pioglitazona) i que podrien ser més apropiades. Presenta un preu similar al d'altres inhibidors de la DPP-4, però superior al de les sulfonilurees.

Taula 1. Indicacions autoritzades deks inhibidors de la DPP-4

Medicament	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Monoteràpia	SI*	NO	NO	SI*
Teràpia dual	Associat a metformina	SI	SI	SI
	Associat a una SU	SI	SI	NO
	Associat a una glitazona	SI	SI	NO
Triple teràpia	Amb metformina i SU	SI	NO	SI
	Amb metformina i glitazona	SI	NO	NO
Amb insulina	SI	NO	NO	SI

SU: sulfonilurea

* contraindicació o intolerància a la metformina

Font: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

Al Regne Unit, el NHS gal·lès no en recomana l'ús, ja que consideren que les proves de la seva eficàcia no són prou sòlides.¹⁰ A més, a Escòcia se n'ha restringit l'ús només als pacients en els quals les modificacions de l'estil de vida i la metformina s'han mostrat insuficients i en els quals, a més a més, l'addició d'una sulfonilurea no es considera apropiada.¹¹

Bibliografia

- Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2 [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2010. Guies de pràctica clínica, núm. 15 Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>. [Accedit: 12 de gener de 2013]
- European Medicines Agency. European public assessment report. Trajenta. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Accedit: 12 de gener de 2013]
- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:258-67.
- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.
- Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:653-61.
- Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28(11):1352-61.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9840): 475-83.
- Linagliptin/Metformin (Jentadueto) for Type 2 Diabetes.. *Med Lett Drugs Ther.* 2012;54(1390): 37-9.
- Medicines and Health products Regulatory Agency. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors ('gliptins'): risk of acute pancreatitis. Drug Safety Update; 2012. Disponible a: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON185628>. [Accedit: 12 de gener de 2013]
- All Wales Strategy Medicines Group. Linagliptin: Final Appraisal Recommendation. Disponible a: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/FAR%20linagliptin%20%28Trajenta%29%20FAR%20website.pdf>. [Accedit: 12 de gener de 2013]
- Scottish Medicines Consortium. Linagliptin. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advise/linagliptin_Trajenta_FINAL_December_2011_for_website.pdf. [Accedit: 8 de desembre de 2012]

Principi actiu Nom comercial	Presentacions	PVP iva (€)	Pauta recomanda	Preu del tractament
Linagliptina ▲Trajenta®	5 mg 30 comprimits recoberts	59,95	5 mg/dia	59,95 €
Sexagliptina ▲Onglyza®	5 mg 28 comprimits	55,95	5 mg/dia	59,98 €
Sitagliptina ▲Januvia®, ▲Tesavel®, ▲Xelevia®	100 mg 28 comprimits 100 mg 56 comprimits	55,95 111,90	100 mg/dia	59,94 €
Vidagliptina ▲Galvus®, ▲Jaira®	50 mg 28 comprimits 50 mg 56 comprimits	34,97 55,95	50 mg/12h	entre 59,4 i 74,4 €/mes

Data de redacció: **Gener 2013**

En el proper número: **Recomanacions sobre l'ús de desinfectants en l'àmbit sanitari**

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

Direcció: Carles Constante i Beitia

Subdirecció: Neus Rams Pla

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^{re} José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria Tècnica: Adela Perisé i Piquer

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, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://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

