

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2014 (I)

Laia Robert i Laura Diego.

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
(CedimCat)

Introducció

Aquesta primera entrega del número de novetats terapèutiques del *Butlletí d'Informació Terapèutica* revisa, com és habitual, una selecció de nous medicaments comercialitzats durant l'últim semestre. El primer medicament que es revisa és el mirabegró, el primer d'una nova classe de medicaments, els agonistes de l'adrenoreceptor β_3 , indicat per al maneig de la síndrome de la bufeta hiperactiva (Betmiga®). El segon medicament inclòs és la lisdexamfetamina (Elvanse®), un nou estimulant per al maneig del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat quan el metilfenidat ha fracassat. També es revisa la combinació a dosis fixes de dos principis actius, l'indacaterol i el glicopirroni (Ultibro®, Ulunar® i Xuterna®) indicats en el tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. L'últim medicament seleccionat és la linaclotida (Constella®) que es tracta del primer medicament comercialitzat amb indicació per a la síndrome de l'intestí irritable amb restrenyiment moderat-greu.

Aquestes revisions no són exhaustives, només busquen destacar els aspectes més rellevants de l'eficàcia i seguretat dels medicaments. Tenint en compte que són molècules de recent comercialització i que les seves dades de seguretat a llarg termini són limitades, és important notificar qualsevol sospita de reacció adversa a través del Programa de targeta groga del Centre de Farmacovigilància de Catalunya, fet que ajudarà a configurar el perfil de seguretat dels nous medicaments.

Mirabegró

Nom comercial: Betmiga ▼®

Laboratori: Astellas Pharma

Acció farmacològica: agonista selectiu del receptor beta 3 adrenèrgic

Presentacions: Betmiga® 50 mg comprimits d'alliberació perllongada

PVP: 45,12 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica)

Grup terapèutic: G04BD. Antiespasmòdics urinaris

Indicació aprovada: tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que es pot produir en pacients adults amb síndrome de la bufeta hiperactiva.

La síndrome de la bufeta hiperactiva (SBH) es defineix com la urgència miccional, amb o sense incontinència urinària (IU) d'urgència, que habitualment s'acompanya d'un augment de la freqüència i/o de nictúria.¹ La prevalença de l'SBH és difícil de determinar a causa de les diferències en les definicions i mesures de la IU emprades en els diferents estudis poblacionals, però segons un estudi recent s'estima que a Europa oscil·la al voltant del 12%.²

Els canvis en l'estil de vida i les estratègies conservadores es consideren la primera línia terapèutica i s'hi inclouen la pèrdua de pes, la reducció de la ingesta de fluids, els exercicis d'entrenament de la bufeta, el control dels hàbits de la micció i els exercicis de sòl pelvià, entre d'altres.^{3,4} Quan aquestes mesures fracassen es recomana el tractament conjunt amb fàrmacs antimuscarínics. No hi ha diferències clínicament rellevants en eficàcia entre els diferents antimuscarínics disponibles, els quals ofereixen beneficis modestos i similars entre ells, i es recomana seleccionar-los en funció del seu perfil d'efectes adversos i cost.^{3,5}

El mirabegró (MBG) és el primer d'una nova classe de medicaments per al maneig de l'SBH. A diferència dels medicaments anticolinèrgics, actua sobre els receptors β_3 del múscul detrusor relaxant la musculatura llisa de la bufeta, la qual cosa comporta un in-

crement de volum mitjà miccional i una disminució de la freqüència de les contraccions no miccionals.² La dosi d'MBG recomanada és de 50 mg un cop al dia, tot i que en situacions d'insuficiència renal o hepàtica i en l'ús concomitant d'inhibidors potents del CYP3A, com per exemple, el ketoconazole o el ritonavir, es recomana reduir-la a la meitat.^{2,4,6} Cal tenir en compte que no es podrà, de moment, administrar mirabegró en aquestes situacions perquè no està comercialitzada una presentació de 25 mg i els comprimits de 50 mg en ser d'alliberació perllongada no es poden partir.⁷

L'eficàcia de l'MBG en l'SBH es basa en tres estudis de fase III, a doble cec i comparats amb placebo. S'hi van observar reduccions en el nombre de miccions cada 24 h i en el nombre mitjà d'episodis d'incontinència al dia que van ser superiors amb MBG.⁸⁻¹⁰ Les reduccions en el nombre de miccions van oscil·lar entre 0,42 i 0,61 miccions/24h ($p < 0,05$ a $< 0,001$) i entre 0,34 i 0,42 ($p < 0,05$ a $< 0,001$) en el nombre d'episodis d'incontinència/24h. L'anàlisi conjunta dels resultats mostra que l'MBG disminueix respecte a placebo aproximadament un episodi d'incontinència i una micció cada dos dies.¹¹

Encara que en un dels tres estudis s'ha utilitzat un braç de tractament obert amb tolterodina, no es disposa d'estudis comparatius directes amb els medicaments antimuscarínics de referència.⁸ Tot i això, l'MBG sembla tenir una eficàcia similar als antimuscarínics, però amb un perfil de seguretat diferent tot i que no exempt d'efectes adversos. Entre aquests efectes destaquen, com més freqüentment notificats en els estudis, la taquicàrdia i les infeccions del tracte urinari que s'han observat en un 1,2 i un 2,9% dels pacients, respectivament.⁴ La taquicàrdia i també l'increment de la freqüència cardíaca estan inclosos dins el pla de gestió de riscos de l'EMA.¹² En general, va ser ben tolerat i va presentar una taxa d'efectes adversos similars a placebo.¹³ Respecte a la tolterodina, l'MBG sembla presentar una menor incidència de sequedat de boca, efecte advers característic de l'activitat antimuscarínica. Aquest efecte advers va ser notificat en menys del 3% dels pacients tractats amb MBG en els tres estudis, però entre un 8,6 i un 10% dels tractats amb tolterodina.^{9,10}

Pel que fa a les interaccions, es recomana precaució en l'administració concomitant amb medicaments amb estret marge terapèutic que es metabolitzin via el CYP2D6, com per exemple els antiarítmics flecaïnida i propafenona o els antidepressius tricíclics. A més, està contraindicat en insuficiència hepàtica greu, insuficiència renal terminal, i quan s'administrin concomitantment medicaments que allarguen l'interval QT.^{4,14}

L'MBG, el primer adrenoreceptor β_3 comercialitzat per l'SBH, ha demostrat resultats d'eficàcia modestos, concretament no arriba a disminuir ni un episodi d'incontinència més ni una micció al dia més que

placebo, fet que qüestiona la rellevància clínica dels resultats i l'impacte que podria tenir sobre la qualitat de vida del pacient. Tenint en compte que l'MBG presenta un perfil d'efectes adversos diferent als medicaments antimuscarínics, es podria considerar una opció de tractament de l'SBH quan aquests no es tolerin, estiguin contraindicats o bé quan hagin fracassat.⁴

Bibliografia

1. España Pons M. Vejiga hiperactiva en la mujer. Tratamiento farmacológico. Prog Obstet Ginecol. setembre de 2007;50(09).
2. Mirabegron- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://centreforimedicinesoptimisation.co.uk/download/4f697ec37a79b0afe7236cd154178ba9/Mirabegron-Verdict-Aug-13.pdf>]
3. Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. NICE. 2013 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14271/65143/65143.pdf>]
4. Mirabegron for overactive bladder syndrome. Drug Ther Bull. 2013;51(8):90-2.
5. Shamiyan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort F, Kane RL. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;156(12):861-874, W301-310.
6. Fitxa tècnica mirabegró. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf]
7. Betmiga. BOT PLUS 2.0 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <https://botplusweb.portalafarma.com/>]
8. Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambroner J, Hoye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. Eur Urol. 2013;63(2):283-95.
9. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol. 2013;189(4):1388-95.
10. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol. 2013;63(2):296-305.
11. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroner J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013;67(7):619-32.
12. Betmiga. Assessment Report. European Medicines Agency [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf]
13. Mirabegron. Drug Positioning Statement: treatment of overactive bladder. 2014. Coventry & Warwickshire Area Prescribing Committee. [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.coventrywarksapc.nhs.uk/Documents/A---Z-Documents-List/Documents-A---M/>]
14. Mirabegron - Australian Prescriber [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/online-first/38/mirabegron-for-overactive-bladder/>]

Lisdexamfetamina

Nom comercial: Elvanse ▼[®]

Laboratori: Shire Pharmaceuticals Iberica

Acció farmacològica: amfetamina simpaticomimètica amb activitat d'estimulació del sistema nerviós central

Presentacions:

Elvanse [®] 30 mg 30 càpsules	PVP: 116,61 €
Elvanse [®] 50 mg 30 càpsules	PVP: 116,61 €
Elvanse [®] 70 mg 30 càpsules	PVP: 116,61 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica); P (psicòtrop annex 1); LR (anotació al llibre receptari)

Grup terapèutic: N06BA. Simpaticomimètics d'acció central

Indicació aprovada: com a part d'un programa de tractament integral per al trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens a partir de 6 anys, quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada.

El trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) és un patró d'alteració de la conducta àmpliament diagnosticat entre nens i adolescents caracteritzat per hiperactivitat, impulsivitat i manca d'atenció, i que s'associa també a problemes acadèmics i socials. Es tracta d'un trastorn de diagnòstic i maneig complex, envoltat de moltes controvèrsies, amb risc d'un diagnòstic erroni, una prescripció inadequada i problemes de seguretat en la sobreutilització dels medicaments.¹ Addicionalment, el nou DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edició 5*) ha ampliat els criteris de diagnòstic en nens (passant dels 7 als 12 anys per constatar l'inici dels símptomes) i permet el diagnòstic conjunt amb el trastorn de l'espectre autista i així mateix relaxa els criteris diagnòstics en l'adult.² L'abordatge inicial del TDAH es basa en intervencions psicològiques i de comportament mentre el tractament farmacològic s'ha de reservar per a trastorns moderats-greus. Les guies de pràctica clínica recomanen el metilfenidat com agent de primera línia i l'atomoxetina com una alternativa quan hi ha tics, síndrome de Tourette, trastorn d'ansietat, abús o risc d'abús amb estimulants o quan el metilfenidat no ha estat efectiu o no s'ha tolerat.^{3,4}

La lisdexamfetamina (LDX) és un profàrmac de la dexamfetamina (comercialitzada en altres països com el Regne Unit) que s'administra en una única dosi diària. Aquest medicament, de la mateixa manera que

el metilfenidat, inhibeix la recaptació de dopamina i noradrenalina a l'espai sinàptic i també actua directament sobre l'alliberament de dopamina.⁵ Està indicat com a part d'un programa de tractament integral del TDAH en nens majors de 6 anys, quan la resposta a un tractament previ amb metilfenidat es consideri clínicament inadequada. La dosi inicial recomanada és de 30 mg/dia al matí i es pot incrementar 20 mg en intervals aproximadament setmanals, fins a un màxim de 70 mg/dia.⁶

El desenvolupament clínic de l'LDX disposa de diferents estudis on s'ha comparat l'eficàcia i la seguretat d'aquest medicament amb placebo, els quals es recullen a la taula 1. En aquests estudis s'han emprat diferents escales validades per avaluar la simptomatologia del TDAH (SKAMP Rating Scale o ADHD-RS-IV Rating Scale) i en tots ells s'han observat millores clíniques significatives per part de l'LDX respecte a placebo.⁷⁻¹¹ Es disposa també d'un únic estudi on s'ha comparat amb atomoxetina (n = 267) en nens i adolescents amb resposta prèvia inadequada al metilfenidat. Les dosis òptimes mitjanes per a l'LDX i l'atomoxetina durant la fase de manteniment van ser de 53 mg/dia i 40 mg/dia, respectivament. El temps mitjà fins a la resposta clínica va ser significativament més curt, en els pacients del grup de l'LDX (12 dies IC 95% 8-16) respecte al grup de l'atomoxetina (21 dies IC 95% 15-23).¹²

Taula 1. Estudis clínics de l'LDX (7-12)

Autor i any	Disseny	n	Dosi	Durada tractament	Resultats d'eficàcia
Biederman, 2007 a	Prospectiu, aleatoritzat, doble cec	290	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	4 set	Canvi en ADHD-RS-IV* 1,2 (30 mg), 1,3 (50 mg), 1,6 (70 mg); p<0,001
Biederman, 2007 b	Prospectiu, aleatoritzat, doble cec, creuat	52	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	3 set	SKAMP DS* 0,8 vs 1,7; p<0,0001
Wigal, 2009	Prospectiu, aleatoritzat, doble cec, creuat, d'optimització de dosi	117	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	4 set	SKAMP DS score 1,5h* -0,5 (p<0,0001)
Findling, 2011	Prospectiu, aleatoritzat, doble cec	314	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg Placebo	4 set	ADHD-RS-IV score* -18 (30 mg), -21 (50 mg) vs -13 placebo (p? 0,0056)
Coghill, 2013	Prospectiu, aleatoritzat, doble cec	336	LDX 30 mg, 70 mg Placebo	7 set	ADHD-RS-IV score* -18,6; IC95%: -22 a -16; p <0,001
Dittman, 2013	Prospectiu, aleatoritzat, doble cec, amb comparador actiu	267	LDX 30 mg, 50 mg, 70 mg ATX 40 mg, 80 mg, 100 mg	9 set	Temps fins a resposta clínica 12 vs 21 dies amb ATX; p=0,001

Taula adaptada d'Elbe et al. 2010 i DTB Vol 51,10:2013. (14,5)

Nota: *Ecales emprades per avaluar la simptomatologia del TDAH

Abreviacions:

LDX: lisdexamfetamina

ATX: atomoxetina

set: setmanes

El seu perfil de seguretat és similar al d'altres agents estimulants i els efectes adversos notificats més freqüents han estat: disminució de la gana, insomni, sequedat de boca, mal de cap, nàusees, vòmits, diarrea, rampes abdominals, tics, comportaments agressius, atordiment, midriasi, pirèxia, malàcia, pèrdua de pes i alteracions en el creixement. Igual que amb altres estimulants, és recomanable fer un control estricte del pes i l'alçada, com a mínim cada 6 mesos. Els períodes de descans poden permetre recuperar el ritme de creixement, però cal retirar el fàrmac de forma progressiva per tal d'evitar la depressió o la reparació d'hiperactivitat. A banda del control del creixement, es recomana també fer una avaluació de l'estat cardiovascular del pacient abans d'iniciar la teràpia i de forma regular al llarg d'aquesta.

L'LDX està contraindicada en hiperexcitabilitat o estats d'agitació, hipertiroïdisme, malalties cardiovasculars simptomàtiques i en casos d'anormalitats estructurals greus del cor.

Es recomana precaució davant l'administració de l'LDX en casos d'insuficiència renal i amb l'ús concomitant d'altres fàrmacs simpaticomimètics. En general, els estimulants tenen un potencial per a l'abús i per tant cal evitar la seva prescripció en pacients amb història prèvia d'abús, el mal ús o dependència.^{5,13}

L'LDX és una amfetamina que en pacients amb TDAH ha mostrat millores clíniques respecte a placebo i una resposta lleugerament més ràpida en comparació amb l'atomoxetina. Al tractar-se d'un profàrmac que requereix activació metabòlica, la LDX podria teòricament presentar un menor potencial d'abús respecte altres estimulants, no obstant això, aquest avantatge s'ha d'avaluar en la pràctica clínica.^{5,13}

Bibliografia

1. Anònim. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): ¿infra o sobrediagnosticado? ¿Infra o sobremedicado? Una reflexión. *INFAC*. 2013;21(5).
2. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5. American Psychiatric Association. [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>]
3. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE. 2013 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42059/42059.pdf>]
4. Guia de Pràctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Guías de práctica clínica den el SNS. 2010 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_477_TDAH_AIAQS_compl.pdf]
5. What place for lisdexamfetamine in children and adolescents with ADHD? *Drug Ther Bull*. 2013;51(10):114-7.
6. Fitxa tècnica lisdexamfetamina. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/77642/FT_77642.pdf]
7. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007;62(9):970-6.
8. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007;29(3):450-63.
9. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L, 311 Study Group. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):17.
10. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(4):395-405.

11. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1208-18.
12. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs*. 2013;27(12):1081-92.
13. Lisdexamfetamine dimesylate, 30mg, 50mg & 70mg caps ules (Elvanse®) Scottish Medicines Consortium. 2013 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lisdexamfetamine_dimesylate__Elvanse__FINAL_April_2013_Amended_26.04.13_for_website.pdf]
14. Elbe D, Macbride A, Reddy D. Focus on Lisdexamfetamine: A Review of its use in Child and Adolescent Psychiatry. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):303-14.

Indacaterol / Glicopirroni

Nom comercial: Ultibro ▼®Breezhaler / Xoterna ▼®Breezhaler / Ulunar ▼®Breezhaler

Laboratori: Novartis Farmaceutica / Ferrer Internacional

Acció farmacològica: broncodilatadors

Presentacions:

Ultibro®Breezhaler (85/43 mcg 30 càpsules inhalació + inhalador)

PVP: 86,02 €

Xoterna®Breezhaler (85/43 mcg 30 càpsules inhalació + inhalador)

PVP: 86,02 €

Ulunar®Breezhaler (85/43 mcg 30 càpsules inhalació + inhalador)

PVP: 86,02 €

Condicions de dispensació: R (recepta mèdica)

Grup terapèutic: R03AL. Adrenèrgics en combinació amb anticolinèrgics

Indicació aprovada: tractament broncodilatador de manteniment per a l'alleugeriment dels símptomes en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.

Els fàrmacs agonistes β2-adrenèrgics de llarga durada (salmeterol, formoterol, indacaterol, denominats en anglès LABA) i els fàrmacs antagonistes muscarínics (com el bromur de tiotropi, LAMA) són la base del tractament simptomàtic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). En funció dels símptomes, la gravetat i les exacerbacions, s'hi poden afegir altres medicaments com corticoesteroides inhalats, teofil·lina, inhibidors de la fosfodiesterasa IV o mucolítics.^{1,2}

Després de l'aparició al mercat de dos nous LAMA (l'aclidini i el glicopirroni) es comercialitza la primera associació a dosis fixes d'un LABA, l'indacaterol, i un LAMA, el glicopirroni, per al tractament de manteniment de l'MPOC. L'indacaterol / glicopirroni (Ultibro®) està formulat com a càpsules dures per a l'ús en un inhalador Breezhaler® i la dosi recomanada és d'una càpsula al dia que correspon a 85 µg d'indacaterol i 43 µg de glicopirroni.³

Dos estudis pivotals, SHINE i SPARK, avaluen l'eficàcia i seguretat de l'associació d'indacaterol/ glicopirroni.^{4,5} En l'estudi SHINE (n = 2.144) es va observar, tal com era d'esperar, que l'associació d'indacaterol / glicopirroni aconsegueix, millores en la funció pulmonar respecte a cada medicament en monoteràpia. Les diferències observades en el volum espirat màxim en el primer segon d'espiració forçada (FEV1, per les sigles en anglès) de l'associació van ser de

+70mL respecte a l'indacaterol, +90mL respecte a glicopirroni i +200 mL respecte a placebo; $p < 0,001$ per a totes tres comparacions).⁴

L'estudi SPARK ($n = 2.224$) va comparar els efectes de l'associació d'indacaterol / glicopirroni en les taxes d'exacerbacions en pacients d'alt risc amb MPOC greu respecte l'administració de glicopirroni i respecte de tiotropi, aquest últim inclòs com a braç obert de tractament en l'estudi. En la variable principal d'eficàcia l'indacaterol/ glicopirroni va mostrar una reducció del 12% (IC 95% 0,77-0,99; $p = 0,038$) de les exacerbacions moderades o greus en comparació amb el glicopirroni. Tot i que aquesta reducció va ser significativa, l'EMA no la va considerar clínicament rellevant ja que va ser inferior al 20%⁷. En comparació amb el tiotropi, però, no es van observar diferències estadísticament significatives, i la reducció de les exacerbacions (variable secundària) va ser d'un 10% (IC95% 0,79-1,02; $p = 0,096$).

Cal tenir en compte que les taxes anuals d'exacerbacions observades van ser de 0,84 per a l'indacaterol / glicopirroni, 0,95 per al glicopirroni i de 0,93 per al tiotropi. Les taxes d'exacerbacions greus que van requerir hospitalització no van diferir entre els diferents grups de tractament.⁵

En un tercer estudi, on es va comparar l'efecte sobre la funció pulmonar de l'indacaterol / glicopirroni respecte a fluticasona / salmeterol, a la setmana es va observar que l'àrea sota la corba del FEV (0-12 hores postdosi) era més gran en el grup de l'indacaterol / glicopirroni (diferència = 138mL; IC95% 100-176, $p < 0,0001$).⁶

Pel que fa a la seguretat, els efectes adversos observats en els estudis publicats estan majoritàriament relacionats amb els efectes anticolinèrgics i β -adrenèrgics de cada principi actiu. En general els efectes adversos més freqüents van ser: infeccions del sistema respiratori superior, nasofaringitis, infeccions del tracte urinari, sinusitis, rinitis, cefalea, tos, dolor orofaríngic, dispèpsia, càries dentals, gastroenteritis, dolor muscuoesquelètic, pirèxia i dolor pectoral.⁷

L'indacaterol / glicopirroni ha mostrat millores en la funció pulmonar i reduccions en la utilització de medicació de rescat respecte a glicopirroni, indacaterol i tiotropi en monoteràpia.⁸ Tot i això, l'evidència disponible per a l'ús conjunt d'un LAMA i un LABA és controvertida ja que en algunes variables clíniques s'ha observat millora però en altres no⁵. Fins que no es disposi de d'avantatges orientats al pacient i dades a llarg termini de seguretat, seria prudent reservar l'associació a dosis fixes d'indacaterol i glicopirroni per aquells pacients candidats a ser tractats amb aquests principis actius per separat. Segons les directrius actuals l'associació d'un LABA i un LAMA està indicada com alternativa en les següents situacions: 1) en pacients amb MPOC lleu-moderada amb baix risc d'exacerbacions, però amb símptomes

significatius tot i una teràpia amb un únic broncodilatador de llarga durada 2) en pacients amb elevat risc d'exacerbacions que no toleren o en els estan contraindicats els corticoides inhalats.^{1,7,10}

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2014 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf]
2. Guia de pràctica clínica. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. ICS [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/mpoc/docs/Guia%20breu%20MPOC%20A-4%20FILMAR.pdf>]
3. Fitxa tècnica indacaterol / glicopirronio (Ultibro). Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf]
4. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484-94.
5. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(3):199-209.
6. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):51-60.
7. Ultibro Breezhaler® (indacaterol/glycopyrronium) - Maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adults with COPD. London Medicines Evaluation Network Review. NHS. 2014 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Ultibro_finalFeb2014.pdf]
8. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*. 2014.
9. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: <http://www.uptodate.com>]
10. Indacaterol+glycopyrronium for the treatment of COPD Indacaterol+glycopyrronium for the treatment of COPD. New Drug Evaluation. RDTC. NHS. 2013 [Internet]. [Accés: 4 de juny de 2014. Disponible a: http://rdtc.nhs.uk/sites/default/files/publications/nde_130_indacaterol_glycopyrronium_a.pdf]

Linaclotida

Nom comercial: Constella®

Laboratori: Almirall

Acció farmacològica: agonista del receptor de la guanilat-ciclasa-C

Presentacions:

• Constella® 290 µg 28 càpsules

PVP: 63,82 €

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

Grup terapèutic: A06AX. Altres laxants

Indicació aprovada: tractament simptomàtic de la síndrome de l'intestí irritable amb estrenyiment entre moderat i greu en adults.

La síndrome de l'intestí irritable (SII) és un trastorn gastrointestinal crònic i recurrent, de causa desconeguda que es caracteritza per dolor o malestar abdominal associat a defecació, distensió abdominal i disfunció intestinal (restrenyiment, diarrea o ambdós). Es classifica segons el símptoma intestinal predominant: SII amb diarrea, SII amb restrenyiment, SII mixta (on s'alternen períodes de diarrea i períodes de restrenyiment) i en algunes situacions pot ser que els pacients siguin inclassificables segons aquests patrons.¹ L'objectiu del tractament de l'SII és proporcionar una millora dels símptomes, conjuntament amb la realització de canvis en la dieta i en l'estil de vida. El tractament farmacològic estarà basat en funció del símptoma predominant en cada cas i s'inclouen els laxants, els

agents antiespasmòdics i els antidiarreics. En situacions que no s'observi millora es pot considerar l'ús d'un antidepressiu tricíclic o d'un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina, tot i no tenir la indicació aprovada.^{2,3}

La linaclotida és el primer medicament amb indicació aprovada per a l'SII amb restrenyiment moderat-greu i la seva prescripció està restringida a casos greus i que no hagin respost a un tractament previ.

Es tracta d'un agonista del receptor de la guanilat-ciclaça C (GC-C), receptors localitzats a la superfície luminal de l'epiteli intestinal, que comporta una disminució del dolor visceral, un augment de la secreció de fluids intestinals i una acceleració del trànsit intestinal. La dosi recomanada és de 290 µg/dia administrats 30 minuts abans dels àpats. El tractament amb linaclotida s'ha de revisar i suspendre si després de 4 setmanes no hi ha hagut millora dels símptomes.^{2,4}

La linaclotida ha estat avaluada en dos estudis de fase III aleatoritzats, doble cec i comparats amb placebo en pacients, majoritàriament dones, amb SII-restrenyiment. Es van utilitzar els criteris de diagnòstic i classificació Roma II, tot i que ja estan disponibles els Roma III, per tal de mantenir la coherència amb estudis anteriors.^{5,6} Les variables principals d'eficàcia van ser:

- Taxa de responedors de dolor abdominal o malestar a les 12 setmanes. (*Definida com aquells pacients que com a mínim 6 setmanes de les primeres 12 setmanes de tractament van presentar millores del 30% o més respecte al basal, tant en la puntuació mitjana del pitjor dolor abdominal o la puntuació mitjana de malestar abdominal a la setmana; amb cap empitjorament de les puntuacions respecte al basal d'aquesta setmana.*)
- Taxa de responedors del grau d'alleugeriment de l'SII a les 12 setmanes. (*Definida com aquells pacients la resposta dels quals a la pregunta "grau d'alleugeriment" dels símptomes de l'SII va ser "alleugeriment considerable" o "millora completa" com a mínim 6 de les 12 primeres setmanes del tractament.*)

En els dos estudis, una proporció significativament més alta de pacients van ser "responedors de dolor abdominal o malestar a les 12 setmanes" en el grup de linaclotida respecte a placebo (54,8% linaclotida vs. 41,8% placebo i 54,1% linaclotida vs. 38,5% placebo, $p < 0,001$ per a les dues comparacions). També es va observar aquesta tendència en la taxa de responedors del grau d'alleugeriment de l'SII a les 12 setmanes (37% linaclotida vs. 18,5% placebo i 39,4% linaclotida vs. 16,6% placebo; $p < 0,001$ per a les dues comparacions).⁴⁻⁶

En relació amb els efectes adversos de la linaclotida, la diarrea és l'efecte observat amb més freqüència en els estudis (aproximadament en un 20% dels paci-

ents que van rebre linaclotida respecte al 3% del grup placebo). Es tracta d'un efecte advers relacionat amb el seu propi mecanisme d'acció ja que incrementa els fluids a la llum intestinal. Es va observar que la diarrea va durar més de 28 dies en la meitat dels pacients afectats, però va persistir menys d'una setmana en una tercera part dels pacients. Es desconeixen els efectes a que l'increment de les secrecions d'electròlits puguin tenir a llarg termini.^{2,7}

Aquest medicament està contraindicat en pacients amb malalties gastrointestinals d'obstrucció mecànica i cal precaució en pacients amb alteracions de l'equilibri hidroelectrolític i en pacients majors de 65 anys. No s'ha d'utilitzar en nens i adolescents, ja que el receptor de la GC-C pot estar sobreexpressat en aquestes poblacions i ser més sensibles als seus efectes.^{2,8}

Tot i que la linaclotida ha mostrat incrementar de forma estadísticament significativa el nombre de pacients que han reportat millores en els símptomes de l'SII com el restrenyiment i el dolor i el malestar abdominal en comparació amb placebo, la rellevància clínica de la millora d'aquests símptomes no està clara.² No es disposen tampoc d'estudis comparatius directes amb els medicaments d'elecció de l'SII i això dificulta el seu posicionament terapèutic. No obstant això, es pot considerar com una alternativa més de tractament en casos d'SII greu que no han respost al tractament convencional.^{7,9} Davant la seva prescripció caldrà valorar l'edat del pacient i el risc associat de presentar diarrea. Cal recordar que si a les 4 setmanes no hi ha millora dels símptomes, s'ha de retirar el tractament.

Bibliografia

1. Ford AC, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2012;345:e5836.
2. Anònim. Lincalotide for constipation-predominant IBS. *DTB*. 2013;51(11).
3. Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2012 [Internet]. [Accés: 10 de juny de 2014]. Disponible a: <http://publications.nice.org.uk/irritable-bowel-syndrome-in-adults-cg61>
4. Lincalotide. For the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. MTRAC. Keele University. 2013 [Internet]. [Accés: 10 de juny de 2014]. Disponible a: <http://centreforoptimisation.co.uk/download/c191ffa78cc92495de9dadd49bd-47f4a/Lincalotide-Summary-Jun-13.pdf>
5. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of lincalotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1714-1724; quiz p.1725.
6. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Lincalotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1702-12.
7. Lincalotide. New Drug Evaluation. RDTC.2013 [Internet]. [Accés: 10 de juny de 2014]. Disponible a: [http://www.nyrdtc.org/GMMMG/Groups/Publications/GM_NDE/NDE_125_Lincalotide\(a\).pdf](http://www.nyrdtc.org/GMMMG/Groups/Publications/GM_NDE/NDE_125_Lincalotide(a).pdf)
8. fitxa tècnica linaclotida. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. [Internet]. [Accés: 10 de juny de 2014]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002490/WC500135622.pdf
9. Lincalotide hard capsules, 290 micrograms (Constella). Scottish Medicines Consortium. NHS. 2013 [Internet]. [Accés: 10 de juny de 2014]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linaclotide__Constella_FINAL_May_2013.doc_for_website.pdf

En un clic...

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **L'estimulació d'arrels sacres per al tractament de la incontinència fecal: revisió de l'eficàcia i anàlisi de cost-efectivitat.** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
- b) **La protonteràpia en el tractament del càncer.** Revisió de l'evidència científica publicada sobre les indicacions i l'eficàcia de la protonteràpia en el tractament del càncer.

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Estatines per a tothom?** Butlletí gGroc. Institut Català de Farmacologia.

Vacunacions

- a) **Calendari de vacunacions sistemàtiques.**

Data de redacció: **Juliol 2014**

En el proper número: **La teràpia dirigida oral en oncologia i hematologia**

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 Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, , Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

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

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

