

# Nuevos principios activos

## ASENAPINA

|          |       |                    |               |
|----------|-------|--------------------|---------------|
| SYCREST® | 5 mg  | 60 comp sublingual | PVP: 156,32 € |
|          | 10 mg | 60 comp sublingual | PVP: 156,32 € |

Lundbeck España, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida. Cupón precinto diferenciado.

Código ATC: N05AH05.

Es un nuevo antipsicótico atípico que se encuentra indicado en el tratamiento de episodios maníacos, de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar en adultos. Pertenece al subgrupo terapéutico de la olanzapina.

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se sabe que está relacionado con su acción antagonista a nivel de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>). Dado que estos neurotransmisores intervienen en el trastorno bipolar, al bloquearlos se ayuda a normalizar la actividad del cerebro, reduciendo los síntomas de la enfermedad.

La dosis de inicio recomendada depende del tratamiento:

- en monoterapia es de 10 mg dos veces al día (una por la mañana y otra por la noche) pudiendo reducirse a 5 mg dos veces al día según valoración clínica.
- en combinación, se inicia con 5 mg dos veces al día y, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente individual, puede aumentarse a 10 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leve. Para asegurar una óptima absorción, debe evitarse comer y beber durante 10 minutos después de la administración.

Su eficacia en los episodios maníacos del trastorno bipolar ha sido evaluada en 4 estudios principales:

- 2 a corto plazo diseñados de forma similar, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y fármaco activo en monoterapia (olanzapina), su duración fue de 3 semanas y participaron 488 y 489 pacientes respectivamente.
- los otros 2 estudios fueron a más largo plazo: en uno se comparó asenapina con olanzapina (durante nueve semanas en pacientes procedentes de los 2 estudios anteriores a corto plazo); el otro fue un estudio «complementario» de 12 semanas en el que se administró además asenapina o placebo a 326 pacientes que ya

estaban en tratamiento con otro medicamento (litio o ácido valproico).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación de la puntuación de los pacientes en la «Escala de Young para la Valoración de la Manía» (Y-MRS) al cabo de tres semanas. La Y-MRS puntúa la gravedad de los síntomas de los episodios maníacos en una escala de 0 a 60.

Los resultados globales demostraron que la asenapina fue eficaz en el tratamiento de los episodios maníacos en los pacientes con trastorno bipolar:

- A corto plazo: en el primer estudio, las reducciones de la puntuación Y-MRS al cabo de tres semanas fueron de 11,5 y 14,6 puntos para asenapina y olanzapina, respectivamente, frente a los 7,8 puntos para el placebo. En el segundo estudio, las reducciones fueron de 10,8 y 12,6 puntos con asenapina y olanzapina, respectivamente, y de 5,5 con el placebo.
- A largo plazo: en el primer estudio se observó una reducción de la puntuación Y-MRS de 12,9 puntos en los pacientes tratados con asenapina, en comparación con 16,2 puntos en los tratados con olanzapina. En el segundo estudio, las reducciones de la puntuación Y-MRS fueron de 10,3 y 7,9 para asenapina y el placebo, respectivamente, al cabo de tres semanas y de 12,7 y 9,3 al cabo de 12 semanas.

Los efectos secundarios descritos en estos estudios como más frecuentes fueron somnolencia y ansiedad. Esporádicamente puede producir síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, hipotensión ortostática, síncope e hiperglucemia, por lo que hay que tener precaución si aparecen cualquiera de ellas. Comparado con olanzapina presenta menor incidencia de efectos metabólicos (aumento de peso) y de sedación, sin embargo ha presentado mayor incidencia de síntomas extrapiramidales.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y se recomienda no utilizar en menores de 12 años, embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso en estos grupos de pacientes. Debido a que se desconoce su efecto, no se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia.

Dados los efectos principales de asenapina en el sistema nervioso central (SNC), se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel central. Se debe avisar a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando asenapina.

Puede interactuar con: fluvoxamina, levodopa y agonistas dopaminérgicos.

| COSTE TRATAMIENTO/DÍA | Dosis (mg) | Euros                     |
|-----------------------|------------|---------------------------|
| Asenapina             | 10/12h     | 5,21                      |
| Olanzapina            | 15-20/24h  | 3,22-4,22                 |
| Ziprasidona           | 60-80/12h  | (3,52-5,61)- (5,01-7,27)* |

(\*) = variabilidad de precio por haber marcas comerciales y medicamentos genéricos.

## CONCLUSIONES

La asenapina es un nuevo antipsicótico del grupo de la olanzapina que en los estudios realizados ha demostrado una eficacia y perfil de seguridad similar a la olanzapina, pero sin ninguna ventaja potencial sobre ella.

Por todo ello, se la puede considerar un fármaco más y una nueva alternativa en el tratamiento de los trastornos bipolares, aunque más cara.

## DENOSUMAB

PROLIA® 60 mg sol inyec PVP: 240,15 € Amgen, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.

Código ATC: M05BX04.

Es un nuevo anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG<sub>2</sub>) producido por técnicas de DNA recombinante. Se encuentra indicado en:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas.
- Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Presenta un mecanismo de acción novedoso, diferente a los otros principios activos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, ya que se adhiere a un antígeno denominado RANKL, que activa los osteoclastos, y lo bloquea. Así se reduce la formación y actividad de los osteoclastos y, como consecuencia, se reduce la pérdida de masa ósea y se mantiene la fortaleza ósea, haciendo que las fracturas sean menos probables de producirse.

La dosis recomendada es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea cada 6 meses; los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D. No se necesita ajuste de dosis en mayores de 65 años.

Su eficacia y seguridad ha sido estudiada principalmente en tres ensayos clínicos: dos de ellos, con duración de 3 años, se realizaron en mujeres posmenopáusicas afectadas de osteoporosis (7.808- en un estudio por causa de la menopausia y en el otro por tratamiento para el cáncer de mama con un alto riesgo de sufrir fracturas) y un tercero con duración de 2 años, en hombres que estaban recibiendo tratamiento contra el cáncer de próstata y presentaban un riesgo

incrementado de sufrir una fractura (1.468). Los criterios principales de eficacia fueron distintos en estos estudios:

- En el primero, fue la cantidad de mujeres que habían sufrido nuevas fracturas vertebrales durante tres años; también se examinó la cantidad de mujeres que sufrían otro tipo de fracturas, incluida la de cadera.
- En el segundo estudio, fue el cambio de densidad ósea (que mide el grado de solidez de los huesos) en la parte lumbar (inferior) de la espina dorsal al cabo de un año de tratamiento.
- En el tercero fue el cambio de la densidad ósea en la zona lumbar de la columna después de transcurridos dos años; en este estudio se midió también cuántos pacientes sufrían fracturas de columna a lo largo de tres años.

Los resultados de los estudios mostraron que denosumab fue más eficaz que el placebo para reducir las fracturas en mujeres posmenopáusicas que sufrían osteoporosis transcurridos tres años:

- En el primer estudio, el 2,3% de las mujeres que recibieron denosumab habían sufrido una nueva fractura de columna, frente al 7,2% de las mujeres que recibían placebo. Denosumab resultó también más eficaz que placebo para reducir la cantidad de mujeres que sufrían otro tipo de fracturas, incluida la de cadera: 1,2% placebo vs. 0,7% denosumab.
- En el segundo estudio las mujeres con cáncer de mama que tomaron denosumab también aumentaron la densidad ósea en la parte inferior de la columna después de un año de tratamiento.
- En el tercer estudio, denosumab fue más eficaz que el placebo para tratar la pérdida ósea, ya que transcurridos dos años los hombres tratados con denosumab experimentaron un incremento de la densidad ósea en la zona lumbar de la columna un 7% superior a los que recibieron placebo. Por otra parte, después de tres años se vio que el riesgo de nuevas fracturas de columna fue menor en pacientes a los que se administró denosumab.

Aunque hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos con otros fármacos utilizados en la osteoporosis, frente a los bifosfonatos orales presenta la ventaja potencial de una administración más cómoda para el paciente ya que es sólo semestral y no en ayunas facilitando el cumplimiento del tratamiento a la vez que, por ser inyectable, se evitan los efectos secundarios gastrointestinales.

Los efectos secundarios más frecuentes (observados entre 1 y 10 pacientes de cada 100) fueron: infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, ciática, cataratas (sobre todo en hombres), estreñimiento, erupción cutánea y dolor en los brazos o las piernas.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo y pacientes con

hipocalcemia. Se recomienda no utilizar en embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso.

Aunque no se han realizado estudios concretos sobre interacciones, por el momento no ha aparecido ninguna descrita.

| COSTE TRATAMIENTO /6 MESES* | Dosis         | Euros  |
|-----------------------------|---------------|--------|
| Denosumab                   | 60 mg/6 meses | 240,15 |
| Alendronato                 | 70 mg/semana  | 88,26  |
| Raloxifeno                  | 60 mg/día     | 134,78 |

(\*) = para establecer comparación se ha calculado el coste tratamiento para seis meses.

## CONCLUSIONES

El denosumab es un nuevo principio activo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis con un mecanismo de acción novedoso, perfil de seguridad y posología diferente al resto de los fármacos disponibles para esta enfermedad.

Aunque en la actualidad se dispone de muchas opciones terapéuticas autorizadas para la osteoporosis, el denosumab, por sus potenciales ventajas se le puede considerar una nueva y buena alternativa cuando los bifosfonatos no sean tolerados, aunque es más caro.

Además es el primer medicamento con indicación específica para hombres con cáncer de próstata.

# Informaciones sobre seguridad de medicamentos

## Notas Informativas de Farmacovigilancia<sup>1</sup>

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) > medicamentos de uso humano > notas informativas > seguridad.

### Pioglitazona: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga<sup>2</sup>.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos acaba de finalizar una revisión de todos los datos disponibles sobre la posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga y su impacto sobre la relación beneficio-riesgo de este medicamento.

**Nota 2011/10.** La pioglitazona es un antidiabético para administración por vía oral en diabetes mellitus tipo 2, indicado en segunda línea de tratamiento, tanto en monoterapia como en doble o triple terapia junto a

otros antidiabéticos orales o insulina. Está autorizado en España como monofármaco (Actos®, Glustin®), asociado a metformina (Competact®, Glubrava®), y asociado a glimepirida (Tandemact®).

La posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga ha sido objeto de atención desde el año 2000 en el que se autorizó el medicamento por parte del CHMP, Comité integrado por representantes de todas las Agencias reguladoras de Medicamentos europeas.

Esta revisión se ha realizado debido al incremento en el número de notificaciones espontáneas de cáncer de vejiga en pacientes sometidos a tratamiento con pioglitazona.

Entre los estudios de los que se dispone de resultados, se encuentra un estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está realizando con la base de datos KPNC en Estados Unidos (*Kaiser Permanente Northern California study*) con el objetivo de intentar identificar la incidencia de neoplasias malignas en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pioglitazona. Hasta la fecha, los resultados preliminares no han confirmado la existencia de una clara asociación entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de cáncer de vejiga; no obstante, si parece que podría existir un potencial incremento de riesgo en los pacientes con exposiciones prolongadas y altas dosis acumuladas del medicamento.

Con un diseño similar, se ha realizado en Francia un estudio de cohortes retrospectivo para determinar la posible relación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga. Los resultados sugieren que el uso de pioglitazona podría asociarse a un pequeño incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga. Estos resultados, dados a conocer el día 7 de junio, dieron

<sup>1</sup> Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

<sup>2</sup> La información previa sobre esta revisión queda recogida en la nota ref.: 2011/10, junio y el resultado de la misma en la nota ref.: 2011/13, julio.