

Nuevos principios activos: revisión 2009

Este es el decimonoveno año que se publica la recopilación anual de los nuevos medicamentos autorizados en España. En el presente número se informa del resto de principios activos autorizados durante 2009, completando las informaciones individuales que no se publicaron en el volumen anterior.

Todos ellos se encuentran en los medicamentos con autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y están financiados con cargo al SNS con autorización de precio por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP) en 2009.

En 2009 se han autorizado y financiado **1.127 medicamentos** (que corresponden a 1.618 formatos /presentaciones) entre los cuales hay:

- Uso Hospitalario 137 (237 formatos)
- Diagnóstico Hospitalario 41 (55 formatos)
- EFG (Mtos. genéricos) 782 (1.187 formatos)

Este último año se han registrado **23 nuevos principios activos** contenidos en **29 medicamentos** que incluyen **34 formatos**.

Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos ATC (Tabla I) los más numerosos han sido los grupos te-

Tabla I.
Grupo y actividad de los "Nuevos principios activos autorizados en 2009"

GRUPO ATC	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	ACTIVIDAD/EFEECTO
* A (Tracto Alimentario y Metabolismo)	SAPROPTERINA © (2,3)	100 mcg	Enzima sintético de la FAOH (1)
* B (Sangre y Órganos hematopoyéticos)	CILOSTAZOL ©	100 mg comp	Inhibidor plaquetario
	HIERRO CARBOXIMALTOSA © (2)	50 mg/ml vial	Antianémico
	INHIBIDOR DE LA C1 ESTERASA © (2)	500 unid polvo	Antifibrinolítico (inhibidor proteinasa)
	PRASUGREL ©	10 mg comp	Inhibidor plaquetario
	RIVAROXABAN ©	10 mg comp	Antitrombótico
	ROMIPLOSTIM © (2, 3)	250 y 500 mcg vial	Hemostático
* C (Sistema Cardiovascular)	AMBRISETAN © (2, 3)	50 mg comp	Antihipertensivo
	ICATIBANT © (2, 3)	30 mg JER	Hipolipemiente
	RANOLAZINA ©	355, 500 y 750 mg comp	Antianginoso
	ROSUVASTATINA ©	5, 10 y 20 mg comp	Inhibidor de la HMG CoA reductasa
* H (Prep. hormonales sistémicos excl. hormonas sexuales e insulinas)	HISTRELINA ACETATO (1)	50 mg implante	Inhibidor gonadotropinas

Tabla I (Cont.)
Grupo y actividad de los “Nuevos principios activos autorizados en 2009”

GRUPO A.T.C.	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	ACTIVIDAD/EFECTO
* J (Antiinfecciosos sistémicos)	DORIPENEM © (2)	500 mg vial	Antibacteriano
	NEUMOCOCO antígeno capsular ©	1 jer	Vacuna antineumococo
* L (Antineoplásicos e Inmunomoduladores)	AZACITIDINA © (2,3)	250 mg/ml vial	Antineoplásico antimetabolito
	TOCLIZUMAB © (2)	20 mg/ml vial	Inhibidor interleucina
	USTEKINUMAB © (1)	45 mg vial	Inhibidor interleucina
* N (Sistema Nervioso)	AGOMELATINA ©	25 mg comp.	Antidepresivo
	TETRABENAZINA	25 mg comp.	Inhibidor catecolaminas
* R (Sistema respiratorio)	CICLESONIDA	160 mcg/inh sol	Antiasmático
* S (Órganos de los sentidos)	TALUFROST	15 mcg/ml col	Antiglaucoma
* V (Varios)	NALTREXONA METILBROMURO ©	12 mg/0,6 vial	Antagonista receptores μ
	SUGAMMADEX © (2)	1 mg viales	Antídotos

(1)= Medicamento de Diagnóstico Hospitalario. (2)= Medicamento de Uso Hospitalario. (3)= Medicamento Huérfano.
©= Autorizado por procedimiento europeo “Centralizado”.

rapéuticos: **B** (Sangre y órganos hematopoyéticos) con 5, **C** (Sistema cardiovascular) con 4 y **L** (Antineoplásicos) con 3 principios activos nuevos cada uno.

AGOMELATINA

VALDOXAN 25 mg 28 cáps PVP: 60,10 Servier, S.L.

Con receta médica. Aportación: 40%

Código ATC: N06AX22

Es un nuevo antidepresivo con un mecanismo de acción novedoso, ya que actúa como agonista melatonérgico y antagonista serotoninérgico produciendo un aumento en la liberación de dopamina, noradrenalina y melatonina, careciendo de efecto frente a receptores de otros neurotransmisores.

Se encuentra indicado en el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse; al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas,

la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 50 mg una vez al día.

Su seguridad y eficacia ha sido analizada en 10 ensayos clínicos en fase III (aleatorizados, doble-ciego) unos controlados con placebo y otros comparativos con otros antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y sertralina) la mayoría a corto plazo (duración de 6-8 semanas) y algunos a más a largo plazo (24 semanas de duración) en un total de 3.400 pacientes. En todos los estudios la agomelatina mostró una eficacia superior a placebo y similar frente a los otros antidepresivos excepto con sertralina que se mostró ligeramente superior.

Las reacciones adversas descritas fueron de leve a moderada (mareos y náuseas) y aparecieron en las dos primeras semana del tratamiento. En los estudios comparativos ha mostrado menor ganancia de peso, menores alteraciones función sexual, reacciones gastrointestinales o de síndrome de discontinuación en relación a los otros antidepresivos.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia hepática y uso simultáneo de inhibidores de CYP1A2 (p.e. fluvoxamina, ciprofloxacino, propranolol, etc.).

Se recomienda no utilizar, en menores de 18 años, ancianos con demencia, en embarazo y en lactancia ya que no existen estudios que avalen su seguridad y, debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o hipomanía.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA	Dosis	Euros
Fluoxetina	20 mg/día	0,14
Venlafaxina	37,5 mg/2 veces/día	0,68
Setralina	50 mg/día	0,29
Agomelatina	25 mg/día	2,15

CONCLUSIONES

La agomelatina es un nuevo antidepresivo con un mecanismo de acción novedoso con una eficacia similar a otros antidepresivos pero con un perfil de reacciones adversas ligeramente mejor. Por ello representa una nueva alternativa a pacientes que no toleran otros antidepresivos aunque se necesitan más estudios clínicos y a más largo plazo para determinar su lugar real en la terapéutica.

CICLESONIDA

ALVESCO® 160 mg 60 sol PVP: 32,78 € Nycomed Pharma, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida
Código ATC: R03BA08

Es un nuevo glucocorticoide indicado en el tratamiento del control del asma persistente en adultos y adolescentes (a partir de los 12 años).

La dosis recomendada es de 160 microgramos diarios en una única dosis, la cual controla el asma en la mayoría de los pacientes. No obstante, en caso necesario (asma grave) puede llegarse a 640 microgramos/día (320 microgramos administrados dos veces al día) reduciéndose la frecuencia de reagudizaciones, aunque no mejora la función pulmonar. Una reducción de dosis a 80 microgramos una vez al día puede ser una dosis de mantenimiento efectiva para algunos pacientes.

A nivel de los pulmones se convierte en un metabolito activo que es el que ejerce la actividad antiinflamatoria.

Al igual que ocurre con el resto de corticosteroides inhalados, la ciclesonida:

- debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas, víricas o bacterianas, y sólo si dichos pacientes están adecuadamente tratados.

- no está indicado para el tratamiento de broncoespasmos graves u otros episodios agudos de asma que requieran medidas intensivas.
- no está diseñado para aliviar los síntomas de asma agudo que necesitan un broncodilatador.

En cuanto a sus reacciones adversas éstas fueron leves y poco frecuentes destacándose como mas frecuente reacciones de hipersensibilidad retardada o inmediata (p.e. angioedema con tumefacción de los labios, lengua y faringe).

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA	Dosis (mcg)	Euros
Beclometasona	500-1.000	1,54-1,90*
Budesonida	400	1,11-2,24*
Fluticasona	100-1.000	0,27-1,75**
Ciclesonida	160	0,55

(*)= intervalo por variabilidad de precio. (**)= intervalo por variabilidad de dosis.

CONCLUSIONES

Aunque hay otros corticosteroides antiasmáticos muy utilizados e incluso en asociaciones con beta adrenérgicos de larga duración, la ciclesonida presenta algunas propiedades farmacodinámicas como son: la posibilidad de administración única diaria lo que mejora el cumplimiento terapéutico, su administración en forma de profármaco que limita sus efectos adversos (locales y sistémicos) y el bajo nivel de depósito en orofaringe, que minimiza, en teoría los efectos secundarios locales, hace que pueda ser potencialmente una alternativa a determinados pacientes.

NALTREXONA METILBROMURO

RELISTOR® 12 mg/0,6 ml 1 vial PVP: 28,3 €
7 viales PVP: 199,5 €
Wyeth-Farma, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida
Subgrupo ATC: V03AX

Es un nuevo principio activo, derivado de la naltrexona, indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente.

Su dosis es de 0,4 ml (8 mg) para pacientes con peso entre 38 y 61 Kg ó 0,6 ml (12 mg) para pacientes que pesen entre 62 y 114 Kg.

Este principio activo es un antagonista de los receptores μ opiáceos periféricos localizados principalmente en el intestino, produciendo un antagonismo de los efectos intestinales que producen los analgésicos opiáceos pero sin afectar la acción analgésica de éstos últimos.

Su eficacia y seguridad ha sido estudiada en dos ensayos clínicos en fase III, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, siendo el criterio principal de eficacia el porcentaje de pacientes que consiguieron efecto laxante dentro de las 4 horas de administrar el medicamento

- en el primer ensayo clínico fue realizado en 154 pacientes, el grupo tratado con metilnaltrexona tuvieron una tasa significativamente superior de efecto laxante en las 4 horas siguientes a la dosis (62% frente al 14% de los tratados con placebo).
- En el segundo ensayo realizado en 133 pacientes, la tasa de respuesta fue del 48% vs. el 16% en los tratados con placebo.

Es un fármaco bastante bien tolerado, siendo sus reacciones adversas leves-moderadas, tales como: mareos, dolor abdominal, náuseas, diarrea y flatulencia.

Aunque su experiencia clínica todavía es muy limitada, se le puede considerar una buena alternativa para pacientes oncológicos terminales o con enfermedades avanzadas que no han tenido buena respuesta a la terapia laxante habitual (laxantes orales o rectales). Mejora la calidad de vida de estos pacientes ya que la otra alternativa existente que hay en este tipo de pacientes es utilizar procedimientos invasivos (p.e. desimpactación manual).

PRASUGREL

EFIENT® 10 mg 28 comp PVP: 63,38 € Lilly, S.A.

Con receta médica. Aportación 40%

Código ATC: B01AC22

Es una nueva tienopiridina, clasificada como de tercera generación con una estructura química similar a las tienopiridinas de primera y segunda generación, ticlopidina y clopidogrel, respectivamente.

Es un inhibidor de la agregación plaquetaria que antagoniza el receptor plaquetario $P2Y_{21}$, con la consiguiente disminución de la agregación plaquetaria ADP dependiente.

Se encuentra indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos asociado a ácido acetilsalicílico (AAS), en pacientes con síndrome coronario agudo (p.e. angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o infarto de miocardio

con elevación del segmento ST [IMEST]) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

La dosis inicial de carga es única administrándose 60 mg y posteriormente se continúa con 10 mg una vez al día; estos pacientes deben a su vez tomar AAS en dosis de 75 a 325 mg/día.

Aunque en el ensayo clínico principal TRITON-TIMI 38, prasugrel mostró una eficacia superior vs. clopidogrel en la reducción de los eventos incluidos en la variable principal combinada primaria (muerte cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal) (HR:0,81), también se observó una incidencia significativamente mayor de hemorragia o sangrado para prasugrel. Del análisis de opiniones de expertos, según la bibliografía consultada, se desprende lo siguiente:

- Para evaluar mejor la ventaja de prasugrel sobre clopidogrel con respecto a su relación beneficio/riesgo, deberían clarificarse dos importantes aspectos clínicos: dado que el número de muertes fue casi idéntico en el grupo que recibió prasugrel (154 muertes) y en el grupo que recibió clopidogrel (155 muertes), así como el número de ictus, y dado que por cada muerte por causa cardiovascular evitada por el uso de prasugrel se produjo un episodio adicional fatal de hemorragia/sangrado, el beneficio de eficacia de prasugrel en el ensayo clínico, se deriva al beneficio en el infarto de miocardio no fatal. Sin embargo, no está claro si el número de estos eventos descritos en el ensayo, representan escenarios clínicos reales o únicamente el incremento en marcadores de isquemia cardíaca, como tampoco lo está la ausencia de diferencia de mortalidad entre los dos grupos o en los muchos casos documentados de trombosis del stent.
- El informe de evaluación de la EMA también señala el mayor riesgo de hemorragia para prasugrel, teniendo en cuenta, además, que la seguridad en la práctica clínica real tiende a empeorar que la observada bajo condiciones experimentales y controladas.

Sus reacciones adversas descritas son de carácter hemorrágico, siendo las más frecuentes: anemia, hematoma, epistaxis, erupción, hematuria, entre otros.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, hemorragia patológica activa, historia de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) e insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child Pugh). No se recomienda a mayores de 75 años.

Presenta numerosas interacciones, tales como: warfarina, AINEs, heparina, estatinas, inhibidores del CYP3A4 (p.e. ketoconazol), inductores del citocromo P450 (p.e. rifampicina).

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA	Dosis (mantenimiento en mg)	Euros
Ticlopidina	500	0,89
Clopidogrel	75	2,07
Prasugrel	10	2,26

CONCLUSIONES

El prasugrel representa una nueva alternativa en la terapéutica de esta patología y, aunque ha mostrado eficacia superior a clopidogrel, también ha mostrado una menor seguridad por una mayor incidencia de hemorragia o sangrado, por lo que debe ser utilizado con cautela.

RANOLAZINA

RANEXA®	375 mg 60 comp	PVP: 77,27 €
	500 mg 60 comp	PVP: 77,27 €
	750 mg 60 comp	PVP: 77,27 €

Menarini, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida

Código ATC: C01EB18

Es un nuevo principio activo antianginoso con un mecanismo de acción novedoso. Se encuentra indicado como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio).

La dosis inicial recomendada es de 375 mg dos veces al día. Después de un periodo de tiempo entre 2 y 4 semanas, se debe incrementar hasta 500 mg dos veces al día y, en función de la respuesta del paciente, se podrá subir adicionalmente hasta una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.

Por el momento, su mecanismo de acción es prácticamente desconocido, sólo se sabe que podría tener ciertos efectos antianginosos por inhibición de la corriente tardía de sodio en las células cardíacas; esta inhibición reduce la acumulación intracelular de sodio y en consecuencia rebaja la sobrecarga de calcio intracelular. Sus efectos no dependen de cambios en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial ni de la vasodilatación.

Su eficacia y seguridad han sido estudiadas en varios ensayos clínicos en pacientes con angina de pecho crónica, bien en monoterapia o en combinación, cuando los beneficios obtenidos de otros medicamentos antianginosos no habían sido satisfactorios. En todos los estudios la ranolazina se mostró superior en eficacia que el

placebo en la prolongación del tiempo de ejercicio en condiciones valle con una reducción significativa en el número de ataques de angina por semana.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, debiendo utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática o renal leve, personas de edad avanzada, pacientes con bajo peso o con ICC moderada a grave.

Presenta numerosas interacciones no debiéndose administrar junto a inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona, etc.) o antiarrítmicos de clase Ia (p.e. quinidina) o clase III (p.e. sotalol) distintos de la amiodarona; tampoco se aconseja su uso en caso de embarazo y lactancia.

Las reacciones adversas son leves a moderadas siendo las más frecuentes: mareos, cefaleas, estreñimiento, vómitos/náuseas y astenia.

Dado que presenta un mecanismo y actividad muy novedoso no puede compararse con ningún otro fármaco antianginoso.

CONCLUSIONES

La ranolazina es un nuevo antianginoso con nuevo mecanismo de acción destacándose porque sus efectos no dependen de cambios en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial ni de la vasodilatación, lo que permite su posicionamiento terapéutico.

Representa una nueva opción terapéutica para pacientes que no han respondido bien a otros tratamientos y para los que esté indicado y no existan contraindicaciones o interacciones.

TETRABENAZINA

NITOMAN® 25 mg 112 comp PVP: 184,92 € UCB Pharma, S.A.

Con receta médica. Aportación 40%

Código ATC: N07XX06

Es un nuevo principio activo, derivado sintético de la bencilquinolizina, relacionado estructuralmente con los alcaloides de la ipecacuana y algunos alcaloides indólicos (p.e. reserpina).

Se encuentra indicado en los trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington.

Actúa produciendo una depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) de forma específica presentando, a diferencia de la reserpina, una menor actividad periférica y una menor duración de acción.

Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día, pudiendo aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día.

Su eficacia y seguridad ha quedado demostrada en varios ensayos clínicos en los que la tetrabenazina se mostró muy superior a placebo en términos de reducción absoluta de la Corea.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, asociado a IMAOs, levodopa o reserpina y en niños, debiendo ser utilizado con precaución en caso de depresión e insuficiencia hepática; en embarazo y lactancia sólo se administrará cuando el beneficio supere todos los riesgos potenciales.

Es un fármaco bastante bien tolerado en las circunstancias específicas de los pacientes y suelen estar relacionados con la dosis, citándose como frecuentes: somnolencia, depresión y parkinsonismo.

No se dispone de alternativas específicas con esta indicación por lo que no puede establecerse un estudio comparativo de coste económico.

En el tratamiento de la Corea de Huntington se han empleado otros fármacos de distintas familias, como los antipsicóticos, tanto típicos (haloperidol o clorpromazina) como atípicos (clozapina), las benzodiazepinas, los depletores de catecolaminas (reserpina) o el baclofeno.

CONCLUSIONES

Es el primer medicamento autorizado en nuestro país con indicación específica para la enfermedad por Corea de Huntington (enfermedad rara, con una prevalencia de 1 a 9/100.000 personas) por lo que cubre una laguna terapéutica muy importante existente hasta ahora.

USTEKINUMAB

STELARA® 45 mg 1 vial PVP: 3.222,10 € Janssen-Cilag, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida
Código ATC: L04AC05

Es un nuevo anticuerpo monoclonal indicado en el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos que no responden, tienen contraindicación o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y rayos PUVA.

La dosis es de 45 mg cada 12 semanas, vía subcutánea.

Su mecanismo de acción es distinto al resto de los fármacos, ya que inhibe las interleukinas 12 y 23, las cuales intervienen en la inflamación de la psoriasis.

En dos ensayos clínicos frente a placebo con un total de 1.996 adultos con psoriasis en placas de modera-

da a grave (más de la mitad de los pacientes no habían respondido a uno o más tratamientos distintos para la psoriasis o no habían podido recibirlos). El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de pacientes que respondieron al tratamiento después de 12 semanas; es decir, aquellos en los que la valoración de los síntomas mejoró un 75% o más. Los resultados de ambos estudios mostraron que el ustekinumab fue más eficaz que placebo en términos de mejora de los síntomas de la psoriasis (69% vs. al 3% de los que recibieron placebo). Los resultados a más largo plazo demostraron que con el tratamiento continuo, la respuesta se mantiene durante, al menos, 18 meses.

Los resultados preliminares de un estudio en marcha en el que se compara el ustekinumab con etanercept han revelado que el primero es más eficaz que el etanercept después de 12 semanas de tratamiento.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad e infecciones activas (p.e. tuberculosis) no debiéndose utilizar en embarazo ni lactancia así como en administración conjunta de vacunas de microorganismos vivos.

Los efectos secundarios más frecuentes (observados en más de uno de cada diez pacientes) son infecciones de las vías respiratorias altas y nasofaringitis. También ha habido un aumento imprevisto de problemas relacionados con el corazón y los vasos sanguíneos y de problemas psiquiátricos, como depresión. En cuanto a sus reacciones adversas más graves se citan infecciones y tumores malignos., por lo cual existen restricciones y control de uso.

COSTE TRATAMIENTO/ MES*	Dosis	Euros
Ustekinumab	45mg/12 semanas	1.017,42
Adalimumab	40mg/2 semanas	1.028,29
Infliximab	5mg/kg/8 semanas	938,49
Etanercept	50mg/semana	947,22

(*)= coste calculado a PVL por ser unos de diagnóstico hospitalario y otros de uso hospitalario

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a la piel, produciendo un aumento de la proliferación de la epidermis, que cursa en brotes con remisiones.

El tratamiento de la psoriasis, en la mayor parte de pacientes, se realiza por vía tópica con emolientes, alquitranes y esteroides; en caso de que su eficacia sea insuficiente, se añade fototerapia, metotrexato, ci-

closporina o retinoides y, si tampoco es suficiente, se añade un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF α) como adalimumab, etanercept o infliximab. Sin embargo existe un grupo de pacientes muy pequeño con psoriasis muy agresiva, que no obtienen una respuesta adecuada con ninguno de estos tratamientos disponibles y que, teóricamente, podrían beneficiarse del ustekinumab al tener un mecanismo de acción distinto.

Por todo ello, el ustekinumab representa una muy buena alternativa para pacientes con psoriasis graves que no han respondido a los tratamientos disponibles.

OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS 2009

En este apartado se informa brevemente de otros nuevos principios activos autorizados durante 2009 que casi todos están fuera del ámbito de prescripción en atención primaria, como son los medicamentos de uso hospitalario.

AMBRISETÁN

VOLIBRIS® 50 mg 30 comp PVL: 2.067 € GlaxoSmithKline, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario

Código ATC: C02KX02

Ambrisentan es un nuevo principio activo antihipertensivo que ha sido autorizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificada como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio. Ha sido calificado por la EMA como medicamento huérfano.

Es un antagonista selectivo del receptor de endotelina (ERA) tipo A, vasoconstrictor que puede producir estrechamiento grave de los vasos sanguíneos, actuando por una vía metabólica diferente a los otros fármacos de su grupo por lo que puede estar asociado a un riesgo menor de hepatotoxicidad e interacciones medicamentosas respecto a los mismos.

Aunque su eficacia ha sido demostrada en 6 ensayos clínicos principales (3 en fase III y otros 3 en fase II) se desconoce su eficacia relativa frente a las otras terapias de administración oral (sildenafil, bosentan, sitaxentan). Una reciente valoración de NICE sobre HAP concluye que sildenafil es más efectivo y de menor coste que otras terapias y que bosentan y sitaxentan se deben considerar en situaciones en las que sildenafil no es una opción, ambrisentan no está, de momento incluido en la valoración.

Hay que tener en cuenta que, dada la patología, se ha ensayado en un número reducido de pacientes, por

lo que se ha diseñado un plan detallado de gestión de riesgos que permita obtener datos con respecto a varios aspectos de seguridad: teratogenicidad, anemia, edema, hipersensibilidad, hepatotoxicidad, atrofia tubular testicular, hipotensión sintomática, uso en pediatría, uso en pacientes con insuficiencia renal severa, uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, lactancia e interacciones.

En resumen, ambrisentan es una terapia de administración oral para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que está indicado tanto en la clase funcional II como en la III mientras que las otras alternativas orales sólo están indicadas en fase III; otro carácter distintivo es la pauta de administración: 1 vez al día con sitaxentan y ambrisentan, 2 veces al día con bosentan y 3 veces al día con sildenafil y además podría tener un perfil de hepatotoxicidad mejorado. Por todo ello representa un pequeño avance en la terapia de esta grave enfermedad.

AZACITIDINA

VIDAZA® 25mg/ml 1 vial PVL: 354 € Celgene, S.L

Con receta médica. Uso hospitalario

Código ATC: L01BC07

Azacitidina es un nuevo principio activo antineoplásico, análogo de la citidina que ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos no aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndrome mielodisplásico (intermedio 2 y de alto riesgo), leucemia mielomonocítica crónica (con 10-29% blastos sin mieloproliferativo) o leucemia mieloide aguda (con 20-30% blastos y displasia múltiple) que ha sido calificado como medicamento huérfano.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una alteración en la producción de células de la sangre (citopenias) y una médula ósea hiper celular y displásica. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas, sin embargo, debido a la elevada edad en que se presenta esta patología, la mayoría de los pacientes no pueden ser trasplantados siendo las alternativas muy limitadas con un tratamiento de soporte sintomático que es lo que recibe la mayoría de los pacientes, pero no es muy eficaz. Otra opción es la quimioterapia antineoplásica pero con elevada toxicidad y sólo para la leucemia aguda.

Su eficacia ha sido estudiada en un ensayo clínico principal en fase III en el que participaron 358 adultos con síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio o alto, LMMC o LMA, que no eran candidatos a un tras-

plante de médula ósea. La azacitidina fue más eficaz que el tratamiento convencional para prolongar la supervivencia, con una supervivencia media de los pacientes de 24,5 meses frente a sólo 15 meses en pacientes con tratamiento convencional. y una respuesta del 29% frente al 12%, respectivamente, que son la mayoría.

Su principal ventaja es que su beneficio-riesgo ha sido considerado positivo en una población que no dispone de alternativas terapéuticas adecuadas. No obstante, este tratamiento no es curativo, sino que en los pacientes que responden a él, se produce una reducción en los signos y síntomas de la enfermedad y puede prolongar el tiempo de supervivencia, siendo una buena alternativa para estos pacientes.

DORIPENEM

DORIBAX® 500mg 10 viales PVL: 224,53 € Janssen-Cilag, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario
Código ATC: J01DH04

El doripenem es un nuevo carbapenem que se une a los ya comercializados imipenem, meropenem y ertapenem.

Se encuentra indicado para el tratamiento de las infecciones en adultos por: neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica), infecciones intraabdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas.

Tiene actividad bactericida produciendo una inhibición de la biosíntesis de la pared celular bacteriana; también inactiva muchas proteínas fijadoras de penicilina (PBP) esenciales, provocando la inhibición de la síntesis de la pared celular y la posterior muerte de la célula.

Su eficacia y seguridad se ha demostrado en 6 ensayos clínicos en fase III (3 de ellos doble-ciego) mostrándose su eficacia similar a los fármacos de su grupo.

El doripenem es el cuarto carbapenem comercializado en nuestro país con eficacia y perfil de seguridad similar, por lo que representa una nueva alternativa en el tratamiento de este tipo de infecciones, con la única ventaja de ser el carbapenem con la pauta de administración más sencilla y predecible, ya que es independiente de la indicación y la gravedad de la infección.

HIERRO CARBOXIMALTOSA

FERINJECT® 50mg/ml 5 viales 10ml PVL: 500 €
Vifor Uriach Farma, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario
Subgrupo ATC: B03AC

Este medicamento contiene como principio activo una nueva forma de hierro en estado férrico (trivalente) en forma de complejo estable con un polímero de hidrato de carbono, carboximaltosa, del que se libera el hierro a las proteínas transportadoras y de almacenamiento(transferrina y ferritina) y que se administra sólo por vía IV.

Ha sido autorizado como tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro oral son ineficaces o no puedan utilizarse.

Respecto a su eficacia y seguridad en relación a otros preparados de hierro parenteral, sólo se dispone de un estudio comparativo con otro complejo de hierro intravenoso (con hierro-sacarosa) en pacientes hemodializados con anemia por déficit de hierro, siendo similares los incrementos alcanzados en la concentración de hemoglobina con ambos preparados. No obstante este estudio no fue suficientemente consistente para detectar diferencias de eficacia (no se diseñaron análisis estadísticos formales para la valoración de los resultados). Con respecto a la seguridad, tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (hierro-sacarosa y hierro- carboximaltosa).

Las alternativas de hierro para administración parenteral disponibles en la actualidad son los complejos de hierro-sacarosa (Venofer®) y hierro-dextrano (Cosmofer®) que, aunque no ha demostrado ventajas en eficacia terapéutica sobre ellas, tiene algunas ventajas tales como:

- respecto al medicamento Venofer®, presenta una mayor flexibilidad de dosis que conlleva mayor comodidad de administración (menor frecuencia de administración), especialmente para pacientes que no están en hemodiálisis, y
- respecto al medicamento Cosmofer®, es el tiempo de infusión que es mucho mas corto.

ICATIBANT

FIRAZIR® 30mg 10 jeringa PVL: 1.695 € Jerini AG.

Con receta médica. Uso hospitalario
Código ATC: C01EB19

El icatibant es un nuevo principio activo indicado en el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1. La AEH es una enfermedad autosómica dominante de baja prevalencia (2-3 / 10.000 pacientes en Europa) por lo que ha sido calificado por la EMA como medicamento huérfano.

Presenta una estructura de decapeptido sintético, similar a la de la bradicinina, pero con 5 aminoácidos no proteínógenos. La AEH se caracteriza por concentraciones elevadas de bradicinina que es el mediador clave en la

aparición de los síntomas clínicos (inflamación y ataques impredecibles, recurrentes de edema en distintos lugares del organismo, algunos potencialmente fatales como el laringeo o la obstrucción de vías altas); el icatibant al actuar como antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina de tipo 2 (B2) reduce los niveles de la misma y como consecuencia la sintomatología. La enfermedad puede dar lugar a una discapacidad temporal o permanente.

Su dossier clínico contempla dos ensayos en fase III frente a tranexámico y frente a placebo, en los que se observó un efecto beneficioso de icatibant en el indicador principal de tiempo al alivio de síntomas en comparación con tranexámico así como en otros indicadores secundarios.

El icatibant representa un importante avance en el tratamiento de la AEH ya que es el primer antagonista de bradiquinina autorizado para esta patología, siendo además el primer tratamiento de administración subcutánea aunque, por el momento, no es apto para la autoadministración.

INHIBIDOR DE LA C1 ESTERASA

BERINERT P® 500 unidosis polvo PVL: 560 €
CSL Behring, S.A..

Con receta médica. Uso hospitalario
Código ATC: B02AB03

Es un nuevo principio activo (glicoproteína plasmática, procedente de plasma humano) que ha sido también, al igual que el icatibant, autorizado para el tratamiento de episodios agudos del angioedema hereditario de tipo I y II (AEH) y, a diferencia de él, puede ser utilizado en neonatos, bebés y niños.

Ha sido ampliamente estudiado presentando, en los estudios clínicos realizados una buena eficacia y tolerancia.

Debido a la autorización anterior del icatibant, el inhibidor de la C1 esterasa, aunque es eficaz representa una buena alternativa en el tratamiento de la AEH.

NEUMOCOCO ANTIGENO CAPSULAR (14, 18C, 19F, 23F, 1, 4, 6B, 9V, 5 y 7F)

SYNFLORIX® 1 jeringaPVP: 60,66 € GlaxoSmithKline, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%. Cupón precinto diferenciado
Subgrupo ATC: J07AL

Es una vacuna contra el neumoco con nuevos serotipos indicada en la inmunización activa frente a enfermedad invasora y en la otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños a partir de las 6 semanas hasta los 2 años de edad.

Los 10 serotipos neumocócicos incluidos en esta vacuna representan los serotipos que causan la mayoría de las enfermedades en Europa cubriendo aproximadamente entre el 56% y el 90% de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) en niños menores de 5 años. En este grupo de edad, los serotipos 1, 5 y 7F representan del 3,3% al 24,1% de las ENI dependiendo del país y del periodo estudiado.

Un total de ocho estudios, llevados a cabo en Europa, en Chile y en Filipinas, han evaluado la inmunogenicidad de esta vacuna después de una serie primaria de 3 dosis en un total de 3.089 pacientes de acuerdo con diferentes pautas de vacunación (6-10-14 semanas, 2-3-4, 3-4-5 ó 2-4-6 meses de edad). Una cuarta dosis (de recuerdo) se administró en seis estudios clínicos a 1.976 sujetos. En general, las respuestas a la vacuna observadas, fueron comparables en los diferentes esquemas posológicos, aunque se observó una respuesta inmune ligeramente superior con la pauta 2-4-6 meses.

Con respecto a Prevenar® (antineumocócica heptavalente) presenta como ventaja una ampliación a 3 serotipos más de neumococo y un conjugado con proteína D (derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable) como proteína transportadora.

ROMIPILOSTIN

NPLATE® 250mcg 1 vial PVL: 602,50 € Amgen, S.A.
500mcg 1 vial PVL: 1.205 €

Con receta médica. Uso hospitalario
Código ATC: B02BX04

El romiplostin es un nuevo principio activo anti-hemorrágico (proteína de fusión obtenida por técnicas de DNA recombinante en *Escherichia coli*) autorizado en pacientes adultos esplenectomizados con Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (p.e., corticosteroides, inmunoglobulinas). Se puede considerar como tratamiento de segunda línea en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada.

Dado que la PTI presenta una incidencia en Europa estimada de un 0,01-0,03 %, la EMA lo ha designado como medicamento huérfano.

Su eficacia ha sido demostrada en dos estudios clínicos, en términos de una respuesta plaquetaria duradera. En ambos estudios, una proporción significativa mayor de pacientes que recibieron romiplostin, obtuvieron una respuesta plaquetaria duradera comparado con placebo (50-70% vs. 0-7% con placebo) durante los 6 meses de tratamiento.; los episodios de sangrado fueron menos frecuentes con romiplostin, aunque sin alcanzar diferencias significativas.

Actualmente no existe un tratamiento autorizado que sea efectivo para tratar la PTI crónica, que aumente y mantenga un nivel adecuado de plaquetas. Los tratamientos actuales son corticosteroides, azatioprina e inmunoglobulina G IV, pero el tratamiento a largo plazo no es recomendable debido a toxicidad, resistencia adquirida y corta duración de las respuestas.

Aunque no cura la enfermedad, ya que ésta es de origen autoinmune, alivia los síntomas y supone una nueva aproximación terapéutica, cubriendo una laguna terapéutica como tercera línea cuando fracasan las terapias actuales, que son escasas y poco específicas tanto en pacientes esplenectomizados refractarios a estas terapias de primera línea como en no esplenectomizados en los que la esplenectomía está contraindicada.

SAPROPTERINA

KUVAN® 100mg 120 comp PVL: 2.580 € Merck Farma Química, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario

Código ATC: A16AX07

La sapropterina es un nuevo principio activo indicado en la hiperfenilalaninemia (HPA) en adultos y niños mayores de 4 años con fenilcetonuria (PKU) o con deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4). Su estructura es la BH4 sintética.

La HPA debida a esta deficiencias es una enfermedad crónica de baja incidencia, por lo que este medicamento ha sido calificado por la EMA como huérfano.

Es esencial comenzar el tratamiento con sapropterina lo antes posible a fin de evitar la aparición de manifestaciones clínicas irreversibles, manifestaciones neurológicas en niños o déficit cognitivos y trastornos psiquiátricos en adultos por la elevación prolongada de fenilalanina en sangre. Estos pacientes durante el tratamiento deben seguir un régimen pobre en fenilalanina y se les debe supervisar regularmente los niveles sanguíneos de fenilalanina, de tirosina, el aporte alimentario y el desarrollo psicomotor.

El desarrollo clínico de la sapropterina comprende 5 ensayos clínicos, en los que ha mostrado su eficacia, sin embargo estos fueron cortos (hasta 10 semanas de duración) teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad crónica, a la vez que se echa en falta un estudio comparativo frente a una dieta pobre en fenilalanina.

Es el primer medicamento indicado específicamente en la hiperfenilalaninemia por lo que cubre la laguna terapéutica existente en esta patología. Aunque no cura la enfermedad presenta la ventaja de mejorar el régimen alimenticio en los pacientes respondedores (decisión que debe tomar el clínico en el 1º mes de tratamiento) aunque éstos deben ser monitorizados continuamente para comprobar el efecto y que no se presente hipofenilalaninemia.

SUGAMMADEX

BRIDION®	100mg/ml 10 viales 2ml	PVL: 740 €
	100mg/ml 10 viales 5ml	PVL: 1.850 €

Schering Plough, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario

Código ATC: V03AB35

El sugammadex es un nuevo principio activo (gamma ciclodextrina modificada) indicado en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio; en la población pediátrica, sólo se recomienda en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

Actúa como agente selectivo en la unión a bloqueantes, formando un complejo con los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (rocuronio y vecuronio) en plasma reduciéndose la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular; ello produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.

Se ha realizado un programa de estudios clínicos en cerca de 2.000 pacientes, en los que se demuestra que la reversión obtenida con sugammadex es más rápida que con neostigmina: tanto en el bloqueo neuromuscular profundo (de 2,7 minutos para sugammadex vs. 49 minutos para neostigmina) como en el bloqueo neuromuscular moderado (de 1,4 minutos para sugammadex vs. 17,6 minutos para neostigmina)

Su interés radica en su rapidez de recuperación tanto en el caso del bloqueo neuromuscular profundo como en aquellas situaciones de emergencia, en las que la recuperación de la ventilación espontánea debe lograrse rápidamente. Por otro lado, también beneficia a poblaciones específicas en las que no está recomendado el uso de neostigmina por sus efectos colinérgicos, como enfermedad cardiovascular o pulmonar grave.

Por todo ello, se puede decir que supone un avance en la farmacología del bloqueo neuromuscular en el área de la anestesia.

TOCILIZUMAB

ROACTEMRA®	20mg/ml 1 vial 4ml	PVL: 139,60 €
	20mg/ml 1 vial 10ml	PVL: 349 €

Roche Farma, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario

Código ATC: L04AC07

El tocilizumab (anticuerpo monoclonal) es un principio activo con un nuevo mecanismo de acción (inhibidor de la interleukina-6) que se encuentra indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a

grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a modificadores de la enfermedad o anti-TNF (en combinación con metotrexato o en monoterapia para intolerancia o inadecuación con metotrexato).

Al evitar que la interleucina-6 (implicado en la inflamación) se una a sus receptores, tocilizumab reduce la inflamación y otros síntomas de la artritis reumatoide.

Ha sido estudiada en cinco ensayos clínicos principales, en los que participaron más de 4.000 adultos con artritis reumatoide moderada o grave siendo el criterio principal de valoración de la eficacia el número de pacientes que respondieron al tratamiento después de seis meses (definiéndose como respuesta una reducción en la puntuación de los síntomas de un 20% o más medidos usando una escala estándar para la artritis reumatoide). En todos los estudios fue más eficaz que placebo en la reducción de los síntomas de la artritis reumatoide obteniéndose mayor respuesta que el metotrexato. También se han realizado estudios a largo plazo que demostraron que la respuesta a tocilizumab se mantiene durante al menos un año.

Por toda la información disponible, se puede concluir que tocilizumab es una nueva alternativa terapéutica en la artritis reumatoide en aquellos pacientes que no han respondido bien a los tratamientos convencionales, representando además una nueva vía terapéutica por su mecanismo de acción novedoso.

Con esta breve revisión se completa la información de todos los principios activos nuevos autorizados en el 2009, algunos de los cuales fueron ya informados en el volumen anterior (Vol.33): cilostazol e histrelina (n°2), rivaroxabán y tafluprost (n°3), rosuvastatina (n°4).

E.F.G. Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

• NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS GENÉRICOS

En el año 2009 se han autorizado 16 nuevos principios activos en EFG (tabla II) incluidos en 62 formatos. Si tenemos en cuenta el total de formatos de nuevos medicamentos EFG que se han incluido en la financiación pública en este periodo de 2009 (1.187) respecto al total (1.618) ello significa que el 73,36% de los mismos fueron EFG (tabla III).

Tabla II
Principios activos nuevos autorizados como EFG en 2009

Levofolinato calcico	Levofloxacino
Iopamidol	Tizanidina
Montelukast	Risedronato
Rocuronio	Gadopentetato dimeglumina
Lactulosa	Clopidogrel
Levocetirizina	Ribavirina
Perindopril/indapamina	Donepezilo
Troxeutina	Pramipexol

Si analizamos la evolución de los EFG autorizados en los cinco últimos años (2005-2009), podemos ver un incremento gradual significativo en la autorización de los mismos. Ello queda reflejado en los siguientes datos (tabla III):

Tabla III
Evolución EFG autorizados (2005-2009)

	2005	2006	2007	2008	2009
Nº de principios activos nuevos con genéricos	11	25	19	25	16
Financiación de formatos genéricos (A)	644	1.098	1.133	972	1.187
Total financiación de formatos de medicamentos (incluidos genéricos) (B)	1.256	1.534	1.999	1.371	1.618
(A) / (B)	51%	71,58%	56,68%	70,90%	73,36

• NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMO MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Durante 2009 en la financiación pública se han autorizado 5 nuevos principios activos como medicamentos huérfanos. Estos principios activos son:

- Ambrisentán (Volibris® comprimidos) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de pacientes con hipertension arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio”.
- Azacitidina (Vidaza® viales) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo o Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilinea.”.
- Icatibant (Firazir® jeringa) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos (con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1)”.
- Romiplostim (Nplate® viales) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de pacientes adultos esplenectomizados con Púrpura Trombocitopénica Inmune (Idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos, por ej., corticosteroides, inmunoglobulinas. Se puede considerar como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada”.

- Sapropterina (Kuvan® comprimidos) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 4 años de edad con: fenilcetonuria (PKU) o con deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) que

han mostrado responder a este tipo de tratamiento”.

Haciendo un pequeño análisis en la evolución en los 5 últimos años de los nuevos principios activos autorizados y calificados como medicamentos huérfanos (tabla IV):

Tabla IV

	2005		2006		2007		2008		2009	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Mtos huérfanos	6	30	6	28,57	11	40,74	3	15	5	26,08
Total del año	20		21		27		20		23	

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

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 casi de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en www.age-med.es >profesionales >farmacovigilancia >consulta alertas.

Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos (ref.: 2009/10, septiembre)

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos, análogos sintéticos de la hidroxiapatita, que reducen la velocidad de recambio óseo, inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se utilizan en pacientes con enfermedades oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas) y en patología reumatológica (osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad ósea de Paget).

En España están disponibles los principios activos: alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato. Los medicamentos que contienen estos principios activos difieren en indicaciones, posología y vías de administración.

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos en 2003, en relación sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas. Como consecuencia, la AEMPS emitió en noviembre de 2005 una Nota Informativa, en la que se realizaban recomendaciones específicas de prevención, y se procedió a la actualización de las fichas técnicas correspondientes.

La experiencia acumulada desde entonces ha permitido establecer una definición más clara de la ONM y confirmar que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, requiere un tratamiento que debe ser realizado por profesionales con experiencia.

Además, se han comunicado casos de ONM asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos. Así mismo, se han publicado diferentes estudios epidemiológicos y recomendaciones, aunque persisten importantes incertidumbres y muchas de las recomendaciones siguen estando basadas en experiencias y opiniones de grupos de expertos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH) de la AEMPS y, en el ámbito europeo, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (CHMP Pharmacovigilance Working Party: PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han evaluado los datos disponibles con el fin de establecer recomendaciones actualizadas para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos. Como resultado de la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), del que forma parte la AEMPS, ha publicado, tras su reunión del

i. 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>.

mes de septiembre de 2009 un informe de evaluación, que podrá ser consultado en la Web de la EMA (www.ema.europa.eu). Para la realización de este informe, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos europeos reunido "ad hoc" sobre esta materia. Las conclusiones principales de esta evaluación se refieren a continuación.

Definición de osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos:

Un paciente tiene ONM asociada a bisfosfonatos si tiene las siguientes tres características:

- Hueso expuesto o necrótico en la región máxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas.
- Ausencia de historia de irradiación en la región maxilar.
- Tratamiento actual o previo con un bisfosfonato.

A su vez se definen tres estadios en la ONM establecida: estadio 1 (asintomático), estadio 2 (dolor y pruebas clínicas de infección), estadio 3 (además, presencia de complicaciones). Cada uno de estos estadios implica un manejo clínico diferente de la enfermedad. Estas definiciones están basadas en las publicadas por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)¹

Incidencia:

La incidencia acumulada de ONM en la población de pacientes oncológicos, en la que se utilizan los bisfosfonatos más potentes a altas dosis por vía intravenosa, se ha estimado en un 0,8-12% según los estudios¹.

En relación con la frecuencia de ONM en pacientes que utilizan bisfosfonatos (orales o parenterales) en indicación de osteoporosis, apenas hay datos procedentes de estudios epidemiológicos adecuados que permitan realizar una estimación fiable. No obstante, se estima que la incidencia es mucho menor que en los tratamientos en oncología, y, en todo caso, sería menor de 1 caso por 1000 pacientes en tratamiento². Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.

Factores de riesgo:

Aunque los factores de riesgo pueden ser múltiples y en muchos casos no están bien esclarecidos, los siguientes se reconocen como los más importantes:

- *Mayor potencia del bisfosfonato.* Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato. Ambos se usan por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- *Vía de administración intravenosa,* que es la utilizada en las indicaciones oncológicas. En indicación de osteoporosis se encuentra disponible una presentación de zoledronato i.v. en dosis más bajas (se administra una vez al año), que tendría un riesgo menor que la utilizada en indicaciones oncológicas. A este respecto, en un ensayo clínico

en osteoporosis con un seguimiento máximo de 3 años, se observó 1 caso de ONM entre los 3.862 pacientes tratados con zoledronato y 1 caso entre los 3.852 que recibieron placebo³.

- *Dosis acumulada de exposición a bisfosfonatos.* Hay que tener en cuenta que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse. En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la ONM.
- *Intervenciones dentales* de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en algunos casos la intervención puede en realidad realizarse como consecuencia de una ONM preexistente.

Recomendaciones para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos:

En concordancia con la evaluación realizada en el CSMH y en el CHMP, la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

- La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente⁴, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
 - Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
 - Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
- Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.
- Los pacientes que desarrollen una ONM, deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Bibliografía

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). *J Oral Maxillofac Surg* 65:369-376, 2007. and AAOMS position paper on bisphosphonate-related ONJ – 2009 update. www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf
2. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-423.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
4. FRAX (Herramienta de evaluación del riesgo de fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud). http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm

Etravirina y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves (ref.: 2009/11, octubre)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la notificación de algunos casos de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, asociados al uso del medicamento Intelence® (etravirina).

Etravirina es un principio activo antirretroviral, perteneciente al grupo de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, autorizado en Europa en agosto de 2008. Está indicado, administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales.

Recientemente se han notificado, asociados al uso de etravirina, casos de síndrome de hipersensibilidad grave, incluyendo síndrome DRESS y casos de necrólisis epidérmica tóxica, algunos de ellos mortales. También se han observado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

El síndrome de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se caracteriza por exantema, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, pero no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, eosinofilia). Suele aparecer en las 3-6 primeras semanas y en la mayoría de los casos se resuelve favorablemente tras la interrupción del tratamiento y después del comienzo del tratamiento con corticoides.

En España el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 25 notificaciones de sospechas de reacciones adversas, de las cuales 15 incluían reacciones cutáneas o de hipersensibilidad (8 se consideraron graves); ninguno de estos casos incluía necrólisis epidérmica tóxica o DRESS.

Las reacciones cutáneas constituyen uno de los tipos de reacción adversa observado con más frecuencia en los ensayos clínicos con etravirina (ver apartado de reacciones adversas de la ficha técnica). No obstante, la mayoría de ellas fueron leves o moderadas, ocurriendo principalmente a lo largo de la segunda semana de tratamiento.

Considerando la importancia clínica de estas reacciones adversas, se ha actualizado la ficha técnica de este medicamento. La AEMPS **recomienda** a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las recomendaciones de la ficha técnica y en particular recuerda lo siguiente:

- Ante la sospecha de un cuadro grave de exantema o de reacción de hipersensibilidad se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con el medicamento.
- El retraso en la interrupción del tratamiento tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.
- Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento.

- Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad.

Sibutramina e incremento de riesgo cardiovascular (ref.: 2009/13, diciembre)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la revisión del perfil de seguridad de sibutramina, que está llevando a cabo el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos.

Sibutramina está comercializada en nuestro país con el nombre Reductil®, en cápsulas de 10 y 15 mg. Su uso está indicado como terapia complementaria dentro de un programa integral de control de peso en pacientes con obesidad, o pacientes con sobrepeso que presenten otros factores de riesgo como diabetes tipo 2 o dislipidemia.

En dicha revisión se están analizando los datos obtenidos en el ensayo clínico SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome trial). El objetivo principal de este estudio fue determinar el impacto del tratamiento a largo plazo con sibutramina sobre el riesgo cardiovascular. Dicho estudio ha incluido aproximadamente 10.000 pacientes obesos o con sobrepeso, con enfermedad cardiovascular y/o diagnóstico de diabetes tipo 2 con al menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con sibutramina 10 mg/día o placebo durante un período de 5 años.

De acuerdo con las condiciones de uso autorizadas actualmente para el medicamento, el tratamiento con sibutramina estaría contraindicado en la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Entre los resultados principales obtenidos en el estudio, se observa un incremento de riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves (como infarto de miocardio o ictus) en los pacientes tratados con sibutramina. Actualmente, se están valorando las implicaciones que estos datos pudieran tener sobre el uso de sibutramina en la práctica clínica habitual, y se espera que dicha evaluación concluya a finales de enero.

Mientras tanto, la AEMPS considera necesario emitir las siguientes **recomendaciones** sobre el uso de sibutramina:

- El tratamiento con sibutramina se debe ajustar estrictamente a las condiciones de uso autorizadas.
- Se recuerda que:
 - El uso de sibutramina está contraindicado, entre otros, en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, enfermedad oclusiva arterial periférica, arritmia o enfermedad cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio).
 - En aquellos pacientes en los que no se obtenga respuesta adecuada en 3 meses (pérdida de al menos un 5% de su peso corporal), se deberá suspender el tratamiento.
 - El tiempo de tratamiento no deberá ser superior a un año.