Evaluación positiva de medicamentos: 2º Trimestre 2012

García Luque A.¹, Puerro Vicente M.², Sánchez López P.³, Cabanes Mariscal MA.³

Sanid. mil. 2012; 68 (3): 177-181; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hechos públicos en el segundo trimestre de 2012, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Axitinib, Inlyta, Aclidinio Bromuro, Eklira, Bretaris Genuair, Glicopirronio, Enurev, Seebri, Tovanor, Breezhaler, Catridecog, Novothirteen, Ceftarolina fosamil, Zinfo, Cobre (⁶⁴Cu) Cloruro de, Cuprymina, Dapagliflocina, Forxiga, Ferumoxyl, Rienso, Ivacaftor, Yervoy, Linagliptina/metformina hidrocloreto, Jentadueto, Perampanel, Fycompa, Ruxolitinib, Jakavi, Teduglutida, Revestive.

Positive assessment of drugs: 2nd quarter 2012

SUMMARY

The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in the second quarter of 2012, and considered of interest to the healthcare professional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEY WORDS: Axitinib, Inlyta, Aclidinio Bromuro, Eklira, Bretaris Genuair, Glicopirronio, Enurev, Seebri, Tovanor, Breezhaler, Catridecog, Novothirteen, Ceftarolina fosamil, Zinfo, Cobre (⁶⁴Cu) Cloruro de, Cuprymina, Dapagliflocina, Forxiga, Ferumoxyl, Rienso, Ivacaftor, Yervoy, Linagliptina/metformina hidrocloreto, Jentadueto, Perampanel, Fycompa, Ruxolitinib, Jakavi, Teduglutida, Revestive.

ACLIDINIO, BROMURO DE (*Eklira*®, *Bretaris Genuair*®)^{1,2}

Este principio activo es bromuro de aclidinio, antagonista colinérgico inhalado de larga duración que inhibe la broncoconstricción inducida por la acetilcolina.

La indicación aprobada es el tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Ha puesto en evidencia, mediante ensayos clínicos, capacidad para aliviar los síntomas experimentados por pacientes con EPOC moderada a grave en términos de función pulmonar y calidad de vida.

Durante su desarrollo clínico, las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron cefalea y nasofaringitis.

Ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado tras fallo de tratamiento previo con sunitinib o citoquinas. Debe ser prescrito por profesionales con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

En los ensayos clínicos ha demostrado tener capacidad de retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes previamente tratados con sunitinib y capacidad de mejorar y de retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes previamente tratados con citoquinas.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron diarrea, hipertensión, fatiga, disfonía, náuseas, disminución del apetito y síndrome de eritrodismetasia palmo-plantar (mano-pie).

CATRIDECACOG (*Novothirteen*®)¹

Catridecog es la subunidad A del factor XIII (FXIII) de coagulación humano recombinante perteneciente a la clase terapéutica de factores de coagulación sanguínea antihemorrágicos, producida en células de levadura mediante tecnología de ADN recombinante. Es estructuralmente idéntica a la subunidad-A [A2] del FXIII humano, que es la que contiene la actividad enzimática y se une a la subunidad B del FXIII [A2B2]. Tras la activación, FXIII entrecruza la fibrina y otras proteínas lo que produce una mayor resistencia mecánica y resistencia a la fibrinólisis del coágulo de fibrina y contribuye a mejorar la adherencia de plaquetas y del coágulo al tejido lesionado.

La indicación aprobada es el tratamiento profiláctico a largo plazo de hemorragia en pacientes a partir de 6 años con deficiencia congénita de la subunidad A del factor XIII de coagulación humano.

AXITINIB (*Inlyta*®)¹

Axitinib es un inhibidor de la proteína quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual inhibe la proliferación y supervivencia celular mediada por el VEGF.

¹ Cte. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

² Tcol. Médico. Servicio de Farmacología Clínica.

³ Cte. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. 28047 Madrid. España. agarluq@oc.mde.es

Recibido: 12 de julio de 2012

Aceptado: 24 de julio de 2012

Se propone que el tratamiento debería ser prescrito e iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

Ha demostrado en ensayos clínicos tener capacidad para sustituir la subunidad A-[A2] endógena del FXIII en pacientes con deficiencia congénita de la subunidad-A del factor XIII y la disminución de la tasa de episodios hemorrágicos que requieren tratamiento con un producto que contiene FXIII en comparación con los controles históricos.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron cefalea, leucopenia y agravamiento de la neutropenia, dolor en las extremidades, dolor en el sitio de la inyección, anticuerpos no neutralizantes y el aumento de los niveles de dímero-D.

CEFTAROLINA FOSAMIL (Zinforo®)³⁻⁸

Se trata de una oximino cefalosporina y actúa inhibiendo la síntesis de peptidoglicano como todos los agentes beta-lactámicos.

Se ha aprobado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos, teniendo en consideración las guías de uso racional de agentes antibacterianos:

- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- Neumonía adquirida en la comunidad.

En los ensayos clínicos ha demostrado la no-inferioridad frente a los tratamientos comparadores seleccionados. Además, la cefarolina fosamil tiene la capacidad de unirse a proteínas fijadoras de penicilina alteradas de ciertos microorganismos resistentes, tales como *S. aureus* meticilín resistente y *S. pneumoniae* no susceptible a penicilina. La actividad frente a estos microorganismos ha sido probada en estudios preclínicos (modelos de infección *in vitro* e *in vivo*) pero los datos clínicos son limitados.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron presentar el test directo de Coombs positivo, rash, prurito, cefalea, mareo, flebitis, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, aumento en transaminasas, pirexia y reacciones en el sitio de infusión (eritema, flebitis, dolor).

COBRE (⁶⁴CU), CLORURO DE (Cuprymina®)³

El cloruro de cobre ⁶⁴Cu es un compuesto radiactivo que emite radiación beta. El efecto del cloruro de cobre ⁶⁴Cu depende de la naturaleza del medicamento que es radiomarcado con él.

El cloruro de cobre ⁶⁴Cu es un radiofármaco precursor. No se espera su uso directo en pacientes. Este medicamento sólo debe usarse como radiomarcador de moléculas transportadoras, que han sido específicamente desarrolladas y autorizadas para radiomarcación con este radionucleido. Se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el radiomarcado *in vitro*.

Debido a que el cloruro de cobre ⁶⁴Cu va a ser usado junto con otras moléculas transportadoras, no se disponen de datos clínicos de su uso aislado. Sin embargo, se dispone de información demostrando la utilidad clínica del radiofármaco unido a determinadas moléculas. Las áreas de utilidad clínica potenciales para las moléculas

radiomarcadas con el cloruro de cobre ⁶⁴Cu son la imagen molecular de tumores y la detección de áreas hipóxicas dentro de tumores.

Las reacciones adversas relativas con la radiactividad son las esperadas para todos los radionucleidos en uso clínico. Estas incluyen: carcinogénesis, mutagénesis y efectos en diferentes tejidos. Estos efectos serían dependientes del tipo de radiación emitido por el cloruro de cobre ⁶⁴Cu y de las moléculas transportadoras ligadas a él. Además de la exposición de los pacientes, existe un riesgo para el resto de personas debido a la emisión de rayos gamma de alta energía por parte del cloruro de cobre ⁶⁴Cu.

DAPAGLIFOCINA (Forxiga®)⁹⁻¹³

Dapagliflocina, es un inhibidor competitivo, selectivo y reversible del transportador de glucosa humano, co-transportador sodio-glucosa 2 que reduce la reabsorción renal de glucosa provocando su excreción vía urinaria.

Está indicado en adultos a partir de los 18 años con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como:

- Monoterapia: en aquellos pacientes en los que no se puede controlar la glucemia con dieta y ejercicio y que no pueden tomar metformina por intolerantes.
- Terapia combinada: en combinación con otros hipoglucemiantes orales así como insulina, cuando estos últimos combinados con ejercicio y dieta no sean suficiente para mantener un adecuado control glucémico.

Durante su desarrollo clínico las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron hipoglucemia (cuando se usa en combinación con sulfonilureas e insulina), infección del tracto genitourinario, dislipemia, disuria y poliuria.

FERUMOXYTOL (Rienso®)^{9,14}

Este principio activo ya está comercializado por la Agencia reguladora americana desde junio de 2009. Se trata de un complejo de carbohidrato de hierro coloidal. Al liberarse del complejo, el hierro o bien se almacena en el interior celular (como ferritina, por ejemplo) o bien es transferido a la transferrina plasmática para ser transportado a los precursores eritroides de las células para su incorporación a hemoglobina.

La indicación para la que ha sido aprobado es el tratamiento intravenoso de la anemia por déficit de hierro en pacientes adultos con enfermedad renal crónica. El diagnóstico de la deficiencia de hierro se debe basar en las pruebas de laboratorio oportunas, que figuran en la ficha técnica del producto.

En los ensayos clínicos, ha demostrado que incrementa los niveles de hemoglobina en este tipo de pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron diarrea, náuseas, estreñimiento, cefalea, mareo e hipotensión.

GLICOPIRRONIO, BROMURO DE (Enurev Breezhaler®, Seebri Breezhaler®, Tovanor Breezhaler®)³

Este nuevo fármaco es un agente anticolinérgico que inhibe la broncoconstricción mediada por acetilcolina.

Su indicación para la que ha sido aprobado es el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con EPOC.

En ensayos clínicos ha demostrado tener capacidad para aliviar los síntomas experimentados en pacientes con EPOC en términos de función pulmonar.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: sequedad de boca, efectos comunes a su actividad anticolinérgica, efectos gastrointestinales así como reacciones de intolerancia local.

IVACAFTOR (Yervoy®)^{1,15}

El Ivacaftor actúa a nivel de la proteína conductancia transmembrana (CFTR) mutada aumentando el transporte de cloro *in vitro*. *In vivo*, ivacaftor produce una disminución del cloro en sudor.

Se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística de 6 años y mayores con una mutación *G551D* en el gen regulador de la conductancia transmembrana. Debe ser prescrito por profesionales con experiencia en el tratamiento de fibrosis quística.

En ensayos clínicos, el tratamiento con ivacaftor se asoció con una mejoría de la capacidad pulmonar medida como el cambio absoluto a las 24 semanas respecto a la basal en el porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en pacientes con fibrosis quística y una mutación *G551D* en al menos uno de los alelos del *CFTR*. Otro efecto beneficioso demostrado fue la disminución de las exacerbaciones pulmonares y el aumento en el peso corporal.

Durante el desarrollo clínico las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron dolor abdominal, diarrea, mareo, erupciones cutáneas, reacciones del tracto respiratorio superior (incluyendo infección del tracto respiratorio superior, congestión nasal, eritema faríngeo, dolor orofaríngeo, rinitis, congestión sinusal y nasofaringitis), cefalea y aumento de la presencia de bacterias en esputo.

LINAGLIPTINA/METFORMINA HIDROCLORURO (Jentaduo®)¹

El medicamento reúne dos principios activos que son linagliptina y metformina hidrocloreto.

Linagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La inhibición de la DPP-4 reduce la escisión e inactivación de la forma activa (intacta) de la hormona incretina, péptido similar al glucagón tipo 1, y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa, produciendo una elevación de las concentraciones de incretina lo cual conduce a un aumento de la secreción de la insulina dependiente de glucosa y a una reducción de la liberación de glucagón. De este modo, linagliptina mejora el control glucémico reduciendo las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Por su parte, Metformina es una biguanida con efecto antihiperglucémico, que reduce tanto la concentración basal de glucosa como la concentración postprandial. Se cree que actúa por varios

mecanismos, incluyendo la disminución de la producción hepática de glucosa, disminución de la absorción intestinal de glucosa y mejorando la sensibilidad a insulina, aumentando así el consumo y utilización de glucosa periférica.

Se trata por lo tanto de combinar en este medicamento, estos dos agentes reductores de glucosa con mecanismos de acción complementarios.

Su indicación es el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- Está indicado para mejorar el control glucémico, añadido a la dieta y al ejercicio en pacientes adultos no controlados a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de metformina y sulfonilurea.
- Está indicado en combinación con sulfonilurea (es decir, terapia de triple combinación) como coadyuvante a la dieta y al ejercicio en pacientes adultos no controlados a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de metformina y sulfonilurea.

En ensayos clínicos ha demostrado la reducción de los niveles de glucosa en sangre en pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia o con metformina y sulfonilurea combinadas; y siendo equivalente el efecto en la reducción de glucosa (comparado con el uso combinado de linagliptina 5 mg una vez al día y metformina dos veces diarias), siendo una alternativa óptima para pacientes que ya han sido tratados con estos dos medicamentos por separado.

La reacción adversa más frecuente observada durante el desarrollo clínico fue una incidencia elevada de hipoglucemia (cuando se combina con sulfonilurea).

PERAMPANEL (Fycompa®)^{1,16}

Este principio activo es un antagonista no competitivo del receptor ionotrópico de glutamato «ácido α -amino-3-hidroxi-5metil-4-isoxazolpropiónico» (AMPA) en neuronas postsinápticas.

Su indicación aprobada es el tratamiento coadyuvante de las crisis de inicio parcial, con generalización secundaria o sin ella, en pacientes con epilepsia a partir de 12 años de edad.

En tres estudios controlados con placebo realizados en pacientes con epilepsia a partir de 12 años diagnosticados con crisis de inicio parcial, con o sin convulsiones secundariamente generalizadas ha mostrado una reducción en la frecuencia de las convulsiones con dosis de 4 mg/día, 8 mg/día y 12 mg/día.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron mareos y somnolencia.

RUXOLITINIB (Jakavi®)^{9,17-19}

Ruxolitinib es un inhibidor de la proteína quinasa, cuya actividad antineoplásica está asociada a la inhibición selectiva de las «Janus Associated Kinases» involucradas en la mediación de señalización de un gran número de factores de crecimiento y citoquinas, los cuales son importantes para la hematopoyesis y la función inmune.

Se encuentra indicado en el tratamiento de enfermedades que cursen con esplenomegalia o tratamiento sintomático en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis crónica idiopática), mielofibrosis post policitemia vera o mielofibrosis post trombocitemia esencial».

En los ensayos clínicos, ha mostrado que reduce el tamaño del bazo en al menos un 35% y que trata otros síntomas en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis crónica idiopática), mielofibrosis post policitemia vera o mielobibrosis post trombocitemia esencial.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron trombocitopenia, anemia y sangrado. Los pacientes deben ser informados de posibles reacciones adversas graves, como las señaladas anteriormente, así como un síndrome de retirada.

TEDUGLUTIDA (Revestive®)^{3,20,21}

Este principio activo es un producto del tracto alimentario y del metabolismo, que ha demostrado en varios ensayos preclínicos preservar la integridad de la mucosa promoviendo la reparación y crecimiento normal del intestino mediante un aumento de la altura de las vellosidades y de la profundidad de las criptas.

Ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de intestino corto. Los pacientes deben estar estables tras un período de adaptación intestinal tras cirugía. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del síndrome de intestino corto.

Los ensayos clínicos realizados han demostrado que tiene capacidad para reducir los requerimientos de nutrición parenteral en pacientes con síndrome de intestino corto. En el estudio pivotal, la proporción de sujetos tratados con teduglutida que alcanzaron de un 20% a un 100% de reducción en las necesidades de nutrición parenteral fue estadísticamente significativa respecto a placebo (en las semanas 20 y 24). El tratamiento con teduglutida resultó en una reducción de nutrición parenteral de 4.4 L/semana (desde una media basal pre-tratamiento de 12.9 litros) frente a 2.3 L/semana en placebo (desde una media basal pre-tratamiento de 13.2 litros) después de 24 semanas.

La mayoría de las reacciones adversas observadas durante el desarrollo clínico fueron de intensidad leve a moderada. Las observadas con mayor frecuencia fueron: dolor abdominal y distensión (49%), infecciones del tracto respiratorio (28%), náuseas (27%), reacciones en el sitio de inyección (21%), cefalea (17%), vómitos (14%) y edema periférico (10%). Aproximadamente un 38% de los pacientes tratados que tenían un estoma gastrointestinal, experimentaron complicaciones gastrointestinales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Mayo 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/mayo/home.htm>
2. Jones P, Rennard S, Agusti A, et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2011; 12: 55-64.

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Junio 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/junio/home.htm>
4. Girish C, Balakrishnan S. Ceftaroline fosamil: a novel antimethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *J Pharmacol Pharmacother* 2011; 2: 209-11.
5. FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 Suppl 3: 19-32.
6. FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66 Suppl 3: 33-44.
7. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: 41-51.
8. CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 Suppl 4: 53-65.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Abril 2012. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/abril/home.htm>
10. Chao E. Dapagliflozin: an evidence-based review of its potential in the treatment of type-2 diabetes. *Core Evidence* 2012; 7: 21-8.
11. Tahrani A, Barnett A. Dapagliflozin: a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor in development for type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2010; 1: 45-6.
12. Pérez G, González O, Cano M. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT 2): de la glucosuria renal familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2010; 30: 618-25.
13. Ferrannini E, Jiménez S, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise. *Diabetes Care* 2010; 33: 2217-24.
14. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5: 51-60.
15. Ramsey B, Davies J, McElvaney G, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *NEJM* 2011; 365: 1663-72.
16. Rogawski M. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Currents* 2011; 11: 56-63.
17. Ostojic A, Urhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Therapeut Clin Riks Mang* 2012;8:95-103.
18. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1188-91.
19. Tefferi A, Litzow M, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *NEJM* 2011;365:1455-7.
20. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut.* 2011; 60 (7): 902-14.
21. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 159-71.