

Evaluación positiva de medicamentos: septiembre/octubre/noviembre 2013

Tabakov A.¹, García Luque A.², Cabanes Mariscal MA.³, Sánchez López P.⁴

Sanid. mil. 2014; 70 (1): 33-39; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hechos públicos en septiembre, octubre y noviembre de 2013, 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.

Positive assessment of drugs: September/October/November 2013

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products made public in September, October and November of 2013, 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.

ÁCIDO CÓLICO (*ÁCIDO CÓLICO FGK*)¹⁻³

El principio activo es el ácido cólico, que actúa reemplazando los ácidos biliares primarios endógenos tanto en sus funciones fisiológicas como en su regulación metabólica.

Está indicado para el tratamiento de los errores congénitos primarios de la síntesis de ácidos biliares, en lactantes a partir de un mes de edad para uso continuo durante toda la vida. Incluye el tratamiento de tres deficiencias enzimáticas: la de esteroil 27-hidroxilasa, la de α -metilacil-CoA racemasa y la de colesterol 7 α -hidroxilasa (CTX, AMACR y CYP7A1, respectivamente). En ausencia de tratamiento, los metabolitos colestáticos y hepatotóxicos no fisiológicos derivados de los ácidos biliares se acumulan en el hígado, el suero y la orina y se produce la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino.

Ácido cólico FGK se presenta en cápsulas de 50 y 250 mg. La dosis se debe ajustar para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles de ácidos biliares en sangre y/u orina. El tratamiento tiene que ser iniciado y vigilado por un hepatólogo con experiencia.

Debido a la rareza de la enfermedad y la limitación en conocimientos científicos relacionados con la eficacia y la seguridad de ácido cólico, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMUH) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado una autorización bajo circunstancias excepcionales, con una revisión anual obligatoria.

Los datos clínicos provienen principalmente de un ensayo que incluyó 15 pacientes con defectos congénitos de la síntesis de

ácidos biliares tratados con ácido cólico vía oral. El seguimiento de los enfermos fue de 12, 4 años en promedio. Este estudio mostró que el ácido cólico es efectivo en el tratamiento de las deficiencias CTX, AMACR y CYP7A1 y que permite evitar el trasplante hepático a los afectados.

Las reacciones adversas (RAM) observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: diarrea, reflujo, náuseas, malestar general, ictericia y lesiones en la piel.

El ácido cólico fue designado como medicamento huérfano el 9 de diciembre de 2011.

ÁCIDO PARA-AMINOSALICILICO (PAS) (*ÁCIDO PARA-AMINOSALICILICO LUCANE*)^{1,4}

Es un compuesto derivado de los ácidos benzoico y salicílico con actividad bacteriostática altamente específico frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Ejerce su actividad compitiendo con ácido para-aminobenzoico (PAB) por la dihidropterato-sintetasa, una enzima clave en la biosíntesis de los folatos.

Esta indicado para uso como parte de una combinación de fármacos en tuberculosis multirresistente en adultos y niños mayores de 28 días, cuando otros regímenes de tratamiento no se pueden administrar debido a razones de resistencia o tolerabilidad.

Se presenta en forma de gránulos gastro-resistentes, en sobres de 4 g. Diariamente se administra 150mg/kg/día divididas en 2 ó 3 dosis. Está contraindicado en insuficiencia renal moderada o grave.

El *Ácido para-aminosalicílico Lucane* ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la tuberculosis activa cuando se utiliza en combinación con otros medicamentos antituberculosos (estrepomicina e isoniazida). También parece que reduce la incidencia de los microorganismos resistentes. Por tanto se considera que PAS puede contribuir como parte del régimen de tratamiento de la tuberculosis multirresistente (incluyendo tuberculosis extremadamente resistente).

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: las relacionadas con el sistema gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, náuseas, distensión abdominal, dia-

¹ Médico Interno Residente (R3) de Farmacología clínica. Servicio de Farmacología clínica.

² Cte. Médico. Servicio de Farmacología clínica.

³ Tcol. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

⁴ Cte. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Dra. Aleksandra Tabakov. Servicio de Farmacología clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. Email: atab000@oc.mde.es

Recibido: 27 de diciembre de 2013

Aceptado: 13 de enero de 2014

rea), reacciones de hipersensibilidad cutánea y reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso (vértigos y síndrome vestibular).

Fue designado como medicamento huérfano en 2010.

ARIPIPRAZOL (ABILIFY MAINTENA®)⁵⁻⁸

Esta nueva forma del conocido aripiprazol se presenta como polvo para suspensión de liberación prolongada inyectable por vía intramuscular y permite la administración mensual en lugar de diaria. El principio activo aripiprazol es un antipsicótico atípico, agonista parcial de los receptores D2 de dopamina y de los receptores 5-HT1A de serotonina. Además, como otros antipsicóticos atípicos, es un antagonista de los receptores 5-HT2A de serotonina.

En formulaciones orales e intramusculares de acción rápida y administración diaria, aripiprazol está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más. En septiembre de 2013, el CMUH de la EMA emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento *Abilify Maintena®* como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados previamente con aripiprazol oral.

Su eficacia, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con esquizofrenia se estableció en dos estudios doble ciegos aleatorizados. El primer estudio pivotal duró 38 semanas e incluyó 662 pacientes, mostró que 400 mg/300 mg de *Abilify Maintena®* no es inferior a la dosis de estabilización de aripiprazol oral 10-30 mg y que es superior a aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada. El segundo estudio, controlado con placebo, de 52 semanas de duración y 402 pacientes, mostró que los pacientes en el grupo placebo tenían un riesgo 5,03 veces mayor de experimentar una recaída inminente que los pacientes tratados con *Abilify Maintena®*. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de *Abilify Maintena®* en niños y adolescentes entre 0-17 años de edad y en población mayor de 65 años de edad.

Igual que durante el tratamiento con formulaciones de acción rápida, los pacientes deben estar estrechamente controlados mientras se encuentran en tratamiento con *Abilify Maintena®*. Las RAM observadas con mayor frecuencia fueron aumento de peso (9,0 %), acatisia (7,9 %), insomnio (5,8 %) y dolor en el sitio de la inyección (5,1 %). Esta formulación debe ser empleada con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida, factores de riesgo adquiridos para el tromboembolismo venoso, en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones y en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia. RAM graves relacionadas con su uso son tendencias suicidas, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, accidentes isquémicos cardiacos y cerebrovasculares, incluyendo muertes.

CANAGLIFLOZINA (INVOKANA®)^{5, 9-12}

El principio activo canagliflozina actúa por bloqueo de co-transportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2), una proteína

expresada en los túbulos renales proximales que es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. Al inhibir al SGLT2, canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa (URG), con lo que aumenta la eliminación renal de glucosa y disminuye su concentración plasmática.

Invokana® está indicada como monoterapia en pacientes cuyas glucemias no se controlan de manera satisfactoria sólo por medio de la dieta y el ejercicio y en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado por presentar intolerancia o contraindicaciones. Además, está indicada como tratamiento complementario con otros antihiper glucemiantes cuando éstos, junto con dieta y ejercicio, no logren un control glucémico adecuado. Se presenta en comprimidos de 100 y 300 mg que se toman una vez al día.

Un total de 10.285 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en nueve estudios dobles ciegos y controlados para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de este principio activo. En los estudios controlados con placebo, canagliflozina consiguió una reducción estadísticamente significativa de HbA1c respecto a placebo. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo. En los estudios con el control activo, se demostró que canagliflozina es al menos tan eficaz como los antidiabéticos glibemipirida y sitagliptina después de 52 semanas de tratamiento.

Las RAM notificadas con más frecuencia durante estos estudios fueron hipoglucemia (estos pacientes estaban en tratamiento concomitante con insulina o sulfonilurea), candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, poliuria y polaquiuria.

CLORURO DE RADIO-223 (XOFIGO®)^{5, 13-15}

Xofigo® es un agente terapéutico farmacológico emisor de partículas alfa. Su fracción activa radio-223 (²²³Ra) actúa selectivamente sobre el hueso, en concreto sobre las zonas de metástasis óseas, donde ejerce su efecto citotóxico produciendo las roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales.

Este radiofármaco está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

Se presenta como solución inyectable que se administra en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 inyecciones en dosis de 50 kBq por kg de peso corporal. *Xofigo®* debe ser administrado únicamente por personas autorizadas para manejar radiofármacos en entornos clínicos designados.

Los resultados de un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego mostraron que la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas era significativamente mayor en los pacientes tratados con *Xofigo®* que en los pacientes tratados con placebo.

Las RAM más frecuentemente observadas (≥ 10%) en los pacientes tratados con *Xofigo®* fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia. Las RAM más graves fueron trombocitopenia y neutropenia.

DAPAGLIFLOZINA/ METFORMINA (XIGDUO®)^{1, 16}

Xigduo® combina dos medicamentos antihiper glucémicos con mecanismos de acción diferentes y complementarios. Dapagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), predominante responsable de la reabsorción tubular renal de la glucosa tras la filtración glomerular. Metformina actúa a través de diversos mecanismos, incluyendo la disminución de la producción hepática de glucosa, disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa, y mejorando la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización de glucosa periférica.

Esta combinación está indicada para el tratamiento de pacientes adultos a partir de los 18 años de edad, con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio, para mejorar el control glucémico:

- en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia
- en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina, cuando éstos, junto con metformina, no logren un control glucémico adecuado
- en pacientes que ya están siendo tratados con la combinación de dapagliflozina y metformina en comprimidos individuales.

Se presenta en dos formulaciones: comprimidos de 5 mg/850 mg y de 5 mg/1.000 mg. La posología es de un comprimido cada 12h.

En un estudio en el que participaron 814 pacientes adultos con diabetes tipo 2 mostró que después de 52 semanas los pacientes que tomaban dapagliflozina más metformina en comparación con los que tomaban glipizida más metformina, alcanzaban la misma reducción en la concentración de hemoglobina HbA1c. También mostró que los pacientes tratados con dapagliflozina más metformina reducían su peso corporal en promedio 3,2 kg en comparación con un aumento de 1,4 kg en los que tomaban glipizida más metformina. Además, el número de episodios de hipoglucemia en el grupo de dapagliflozina más metformina fue significativamente menor que en el grupo de glipizida más metformina.

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: hipoglucemia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito, vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas, infección urinaria, disuria y poliuria.

DELAMANID (DELTYBA®)^{1, 17}

Es un antimicobacteriano que ejerce su actividad mediante la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular de las micobacterias (ácido metoxi-micólico y ceto-micólico).

Se trata de un medicamento huérfano indicado en la tuberculosis pulmonar multirresistente (MDR-TB) como parte de un tratamiento de combinación en pacientes adultos cuando no puede administrarse otro tratamiento combinado por razones de resis-

tencia o tolerabilidad. Se estiman 440.000 nuevos casos de MDR-TB cada año, causando alrededor de 150.000 muertes anuales.

Se presenta en forma de comprimidos de 50 mg. El CHMP ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización de *Deltyba*®, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales de eficacia y seguridad.

En ensayos clínicos de corta duración delamanid, en combinación con fármacos tuberculostáticos (estreptomina e isoniazida), ha mostrado que es superior (en cuanto a la conversión del cultivo de esputo) a placebo. Aunque no se dispone de datos de eficacia a largo plazo, los disponibles se consideraron suficientes para demostrar su actividad antituberculosa.

Las RAM más importantes fueron cambios en el electrocardiograma (prolongación del intervalo QTc) y alteración de la función hepática.

DOLUTEGRAVIR (TIVICAY®)^{1, 18-19}

El principio activo dolutegravir actúa inhibiendo la integrasa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), bloqueando así el proceso de transferencia de la cadena genética viral al genoma del huésped. Este proceso es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Esta indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH1 en adultos y adolescentes a partir de 12 años y al menos 40 kg de peso.

Se presenta en forma de comprimidos de 50 mg. La dosis recomendada es un comprimido al día. La administración conjunta de dolutegravir con dofetilida (antiarrítmico) está contraindicada debido a la posibilidad de un aumento en las concentraciones de dofetilida en plasma y el riesgo de eventos graves o que pueden poner en peligro la vida.

En cuatro ensayos clínicos de fase III, base de la autorización del fármaco, se trató a 2.557 adultos y niños mayores de 12 años de edad con VIH, mostrando que dolutegravir es eficaz tanto en pacientes con resistencia a fármacos inhibidores de las integrasas como en pacientes sin ese tipo de resistencia.

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: diarrea (16%), náuseas (15%) y cefalea (14%). Dolutegravir puede agravar el daño hepático en los pacientes con la hepatitis B y la hepatitis C. Se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

ELVITEGRAVIR (VITEKTA®)^{5, 20-21}

Este principio activo es un inhibidor de la transferencia de cadenas mediadas por la integrasa del VIH-1 que impide la integración de ADN del virus en el ADN genómico del huésped bloqueando la formación del provirus de VIH-1 y la propagación de la infección viral.

Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que

están infectados por el VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas a resistencia de elvitegravir. *Vitekta*® debe administrarse en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Se presenta en forma de comprimidos de 85 mg y 150 mg. La dosis diaria depende del inhibidor de la proteasa con el que *Vitekta*® se combina por lo que se recomienda su prescripción por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

La aprobación de este principio activo está respaldada por los datos de un estudio de fase III, de 96 semanas de duración, en el que se descubrió que *Vitekta*® administrado una vez al día no fue inferior al inhibidor de la integrasa raltegravir, administrado dos veces al día. Tanto *Vitekta*® como raltegravir fueron administrados según el mismo régimen, que incluía un inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir y un segundo agente antirretroviral.

Vitekta® fue bien tolerado en los estudios clínicos y la mayoría de las RAM fueron de leves a moderadas. Las RAM más comunes (de todos los tipos) fueron diarrea (7,1%) y náuseas (4%).

FUROATO DE FLUTICASONA / VILANTEROL (*RELVAR ELLIPTA*®)^{5, 22-23}

Se trata de una combinación a dosis fija de furoato de fluticasona, un corticoide sintético con potente actividad antiinflamatoria, y vilanterol, un agonista selectivo de acción prolongada de los receptores beta-2 que produce relajación del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata, sobre todo de los mastocitos.

Esta combinación está indicada para el tratamiento regular del asma en adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y agonistas β₂ inhalados de acción corta. Además, está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con EPOC, con un FEV1 < 70% del normal (post-broncodilatador) y una historia clínica de exacerbaciones a pesar del uso regular de la terapia broncodilatadora.

Se presenta en forma de polvo para inhalación en un inhalador portátil; cada inhalación administra una dosis fija del medicamento. *Relvar Ellipta*® existe en dos formulaciones diferentes: la de 92/22 microgramos (92 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) que se puede utilizar para tratar tanto el asma como la EPOC, y la de 184/22 microgramos (184 microgramos de furoato de fluticasona y 22 microgramos de vilanterol) que se utiliza sólo para tratar el asma. La dosis recomendada es de una inhalación al día.

Para el tratamiento del asma, *Relvar Ellipta*® se investigó en tres estudios fase III aleatorizados, doble ciegos en los que participaron más de 3.200 adultos y adolescentes con asma persistente. La principal medida de valoración de la eficacia se basó en el cambio del Volumen Espiratorio Máximo en el primer Segundo (FEV1). *Relvar Ellipta* ha mostrado que mejora la FEV1 comparado con placebo, fluticasona furoato 200 µg y propionato de fluticasona 1000 µg y que reduce el número de exacerbaciones graves comparado con fluticasona furoato 100 µg. Para el tratamiento de la EPOC, se realizaron 4 estudios aleatorizados y

controlados en los que participaron más de 5.500 adultos con EPOC. En el tratamiento sintomático de EPOC, *Relvar Ellipta*® ha mostrado que mejora la FEV1 en estudio frente a placebo, así como la tasa anual de exacerbaciones moderadas y graves en comparación con vilanterol 25 µg.

Las RAM más frecuentes de *Relvar Ellipta*® observadas durante los estudios son dolor de cabeza y nasofaringitis. Las RAM más graves incluyen neumonía y fracturas que se notificaron con mayor frecuencia en los enfermos de EPOC que en los enfermos de asma.

LIDOCAÍNA / PRILOCAÍNA (*LIDOCAÍNA/PRILOCAÍNA PLETHORA*®)^{5, 24-25}

Lidocaína/prilocaina une dos anestésicos locales que actúan bloqueando la transmisión de los impulsos nerviosos al glándulo que disminuye la estimulación y ayuda a retrasar la eyaculación. Está indicado para el tratamiento de la eyaculación precoz primaria en hombres adultos.

Este fármaco se presenta en forma de solución para pulverización cutánea. La dosis recomendada es de tres pulverizaciones en el glándulo del pene antes de las relaciones sexuales.

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento *Lidocaína/Prilocaina Plethora*® el 15 de noviembre de 2013.

La eficacia y seguridad de esta combinación se ha demostrado en dos estudios principales; en uno de ellos participaron en total 256 y en el otro 300 hombres adultos heterosexuales con eyaculación precoz. En ambos estudios se comparó el medicamento con un placebo (tratamiento simulado) pulverizado, durante un periodo de 12 semanas. Lidocaína/prilocaina ha mostrado que mejora el control de la eyaculación durante el acto sexual, mejora la satisfacción sexual y reduce la angustia relacionada con la eyaculación. También incrementa el tiempo hasta la eyaculación (tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal) de 0,58 a 3,17 minutos frente al tiempo del grupo placebo de 0,56 a 0,94 minutos.

Las RAM notificadas con mayor frecuencia durante los estudios en pacientes masculinos fueron efectos locales de hipoestesia genital (4,5%) y disfunción eréctil (4,4 %), mientras parejas femeninas con mayor frecuencia notificaron sensación de escorizador vulvovaginal (3,9 %), e hipoestesia genital (1,0 %).

MACITENTAN (*OPSUMIT*®)²⁶⁻²⁸

Se trata de un antagonista dual de los receptores de endotelina A y endotelina B (responsables de vasoconstricción, inflamación y fibrosis), activo por vía oral. En monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) con clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Macitentan se presenta en forma de comprimidos de 10 mg. La dosis recomendada es de un comprimido al día. Se recomienda iniciar la terapia por médicos con experiencia en tratamiento de HAP. Está contraindicado en las mujeres embarazadas, dado

que puede causar daño al feto en desarrollo. Por este motivo, las mujeres sólo pueden recibir el fármaco a través de la Evaluación de Riesgos y el Programa de Estrategia de Mitigación (REMS), que asegura la realización del test de embarazo antes de la iniciación del tratamiento con macitentan, varios test durante su uso y el uso de al menos dos métodos anticonceptivos.

En un ensayo clínico casi 750 pacientes fueron aleatorizados a macitentan o placebo durante un promedio de 2 años. El macitentan retrasó la progresión de la enfermedad, definida como una disminución de la capacidad de ejercicio, empeoramiento de los síntomas o necesidad de más medicación. Macitentan ha mostrado su eficacia en HAP idiopática, en HAP hereditaria y en HAP asociada a enfermedades de tejido conectivo y a cardiopatías congénitas simples corregidas.

Los RAM más comunes observadas durante el desarrollo clínico incluyen anemia, nasofaringitis, dolor de garganta, bronquitis, dolor de cabeza, gripe e infección del tracto urinario. Macitentan fue designado como medicamento huérfano el 29 de septiembre de 2011.

SOFOSBUVIR (SOVALDI®)^{1, 29-31}

El metabolito activo de sofosbuvir es un inhibidor pangeno-típico de la ARN polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C (VHC). La terapia actual de la hepatitis C incluye el peginterferon y ribavirina, con o sin inhibidor de la proteasa NS3/4A viral. Las terapias que se basan en interferon se pueden asociar con efectos adversos graves y tienen importantes restricciones en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, con enfermedades autoinmunes o pacientes con patologías psiquiátricas.

Sovaldi® es el primer inhibidor de polimerasa NS5B del virus de la hepatitis C y como tal, representa la primera terapia para la hepatitis C que no necesariamente incluye el interferon.

Se administra vía oral. Para los genotipos 1, 2 y 4 la terapia debe durar 12 semanas, mientras para el genotipo 3 se recomienda 24 semanas de tratamiento.

Está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos. En un ensayo clínico controlado con placebo, que incluyó 207 pacientes no respondedores a interferón alfa, sofosbuvir mostró ser eficaz en la inhibición de la replicación viral en células infectadas del huésped lo que puede conducir a la erradicación del virus. En pacientes en los que se necesite interferón para mejorar la eficacia, sofosbuvir permite una duración más corta del tratamiento que los regímenes actualmente disponibles. Además, cuando se utiliza antes de trasplante de hígado, mostró que puede prevenir la reinfección del órgano por VHC en un alto porcentaje de casos.

Es un fármaco bien tolerado que, cuando se utiliza en combinación con ribavirina o con rivabirina y peginterferón alfa, no muestra un incremento en la frecuencia o la gravedad de las RAM esperadas. Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico de sofosbuvir en combinación con ribavirina, o en combinación con ribavirina y peginterferón alfa fueron: fatiga, dolor de cabeza, náuseas e insomnio. El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse por médicos con experiencia en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1) (KADCYLA®)^{5, 32-34}

Se trata de un antineoplásico compuesto por un anticuerpo monoclonal con actividad selectiva sobre las células tumorales HER2 positivo (Trastuzumab, Herceptin®) y un potente agente citotóxico (DM1). La combinación de estos dos principios activos permite un transporte selectivo del agente citotóxico (DM1) hacia las células tumorales HER2 positivas lo que limita el daño en el tejido sano y disminuye la toxicidad.

Este anticuerpo conjugado está indicado en monoterapia, en pacientes adultos con cáncer de mama no operable localmente avanzado o metastásico, con receptores HER2 positivos y que han recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano, separados o en combinación; deben haber recibido tratamiento previo para el cáncer localmente avanzado o metastásico o haber tenido una recidiva durante los seis meses siguientes a haber completado el tratamiento adyuvante. *Kadcyla®* es el primer anticuerpo conjugado aprobado por la EMA y por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo metastásico.

La decisión del CMUH se ha basado en los datos del estudio EMILIA, un fase III internacional, abierto y randomizado, que incluyó a 991 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, irreseccable o metastásico, tratados previamente con Trastuzumab (Herceptin®) y un taxano. Se comparó T-DM1 en monoterapia frente a Lapatinib más la quimioterapia Capecitabina (Xeloda®). Los resultados de esta investigación mostraron que aquellas pacientes que recibieron T-DM1 tenían supervivencia libre de progresión de 9,6 meses, una mediana de 3,2 meses más que el brazo con Lapatinib más Xeloda®. T-DM1 permitió también mejorar la supervivencia global por encima de los dos años y medio (30,9 meses frente a 25,1 meses). Además, esta nueva molécula fue mejor tolerada que el brazo comparador y su uso se asoció con menos efectos secundarios graves asociados a la quimioterapia, dada su selectividad para la célula tumoral.

Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: hemorragia (incluyendo epistaxis), aumento de las transaminasas, astenia, dolor musculoesquelético y cefalea.

T-DM1 se presenta en forma de polvo liofilizado para perfusión intravenosa y se administra cada 3 semanas. Se aconseja su administración bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos. Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

TUROCTOCOG ALFA (NOVOEIGHT®)^{5, 35}

Turoctocog alfa es el factor VIII de coagulación humano que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Actúa en el organismo de la misma manera que el factor VIII sintetizado en las células humanas, facilitando la coagulación de sangre.

Esta indicado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A.

La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Se presenta en forma de polvo para solución inyectable por vía intravenosa en viales de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI, 2000 UI y 3000 UI. Se recomienda administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de hemofilia A.

Se realizaron tres ensayos multicéntricos, abiertos y no controlados para evaluar la seguridad y la eficacia de *NovoEight*® para la prevención y el tratamiento de sangrado en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave (actividad de FVIII ≤ 1 %). Los ensayos incluyeron a 213 pacientes expuestos. De los 1.377 sangrados observados en 177 de los 213 pacientes, 1.244 (90,3 %) de los sangrados se resolvieron con 1 o 2 perfusiones de *NovoEight*®. La hemostasis fue correcta en todas las intervenciones quirúrgicas realizadas.

Durante los estudios se ha observado la aparición de anticuerpos inhibidores del factor VIII en algunos pacientes. La manifestación clínica de este fenómeno era una respuesta terapéutica insuficiente. Las RAM observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron: el aumento de las transaminasas y las reacciones en el sitio de inyección.

VACUNA ANTIGRI PAL (VIVA ATENUADA, NASAL) (*TETRA FLUENZ*®)^{5, 36-37}

Se trata de una vacuna tetravalente que contiene las cepas de virus de la gripe de los tipos A y B vivas atenuadas (tipo A-H1N1, tipo A-H3N2, tipo B linaje Victoria y tipo B linaje Yamagata) recomendadas oficialmente para la temporada anual de gripe. Tradicionalmente, las vacunas antigripales estacionales contenían tres cepas de la gripe: una del virus de la gripe A-H1N1, una del virus de la gripe A-H3N2 y una del virus de la gripe B. *Fluenz*®, una vacuna antigripal autorizada que contiene estas tres cepas de la gripe ha servido como la base para el desarrollo de esta nueva vacuna tetravalente.

En septiembre de 2013 el CHMP de la EMA consideró que el hecho de que la vacuna se administra mediante pulverización nasal y no mediante inyección y de que ambos virus de la gripe B estén incluidos en la vacuna supone ventajas importantes para los niños.

Esta vacuna está indicada para la profilaxis de la gripe en niños y adolescentes a partir de los 24 meses y menores de 18 años. Se presenta en forma de pulverizador nasal, siendo necesaria una administración a razón de 0,1 ml en cada fosa nasal para una inmunización completa. Los niños que no hayan sido vacunados anteriormente contra la gripe estacional deben recibir una segunda dosis 4 semanas después de la primera.

En estudios clínicos, el perfil de seguridad de *Fluenz Tetra*® fue similar al perfil de *Fluenz*®. Los efectos secundarios más frecuentes de *Fluenz Tetra*® (observados en más de un paciente de cada 10) son falta de apetito, cefalea, congestión nasal/rinorrea y malestar general. Entre las RAM graves, se han observado casos muy raros del síndrome de Guillain Barré y de exacerbación de los síntomas del síndrome de Leigh (encefalomiopatía mitocondrial). La vacunación con *Fluenz Tetra*® está contraindicada en niños y adolescentes menores

de 18 años que reciben tratamiento con salicilatos, debido a la asociación del síndrome de Reye con los salicilatos y la infección por cepas salvajes del virus influenza. Tampoco la vacuna debe administrarse a niños y adolescentes clínicamente inmunodeficientes y a niños y adolescentes con asma grave o sibilancias activas.

VORTIOXETINA (*BRINTELLIX*®)^{26, 38-39}

El mecanismo de acción de este nuevo antidepresivo es todavía poco conocido. Vortioxetina inhibe la recaptación presináptica de serotonina, pero al mismo tiempo es agonista de los receptores 5-HT1A, agonista parcial de los receptores 5-HT1B y antagonista de los receptores 5-HT3, 5-HT1D y 5-HT7. La inhibición de la recaptación de serotonina parece ser responsable del efecto antidepresivo, la contribución de otras propiedades de vortioxetina al efecto antidepresivo todavía no se ha establecido.

El 24 octubre 2013 el CMUH de la EMA emitió una opinión positiva, recomendando la concesión de una autorización de comercialización del medicamento *Brintellix*®.

Esta indicado para el tratamiento de la depresión mayor en adultos. Se presenta en comprimidos de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg y en solución oral de 20 mg/ml. La dosis inicial recomendada es 10 mg una vez al día.

En seis ensayos clínicos de 6 a 8 semanas de duración, se estableció significativa mejora de los síntomas de depresión frente a placebo, medida con las escalas de Hamilton y de Montgomery-Asberg. Además, se ha realizado un estudio de mantenimiento de 24 - 64 semanas de duración, en el que *Brintellix*® resultó tener diferencias estadísticamente significativas en la variable «tiempo hasta la recidiva» frente a placebo.

Los estudios de seguridad han incluido más de 4.700 pacientes de 18 a 88 años de edad. Las RAM más frecuentes fueron: náuseas, cefalea, diarrea, mareo, estreñimiento, fatiga e infecciones de tracto respiratorio superior. Las RAM graves no difieren de las de otros fármacos del mismo grupo: síndrome neuroléptico maligno, ideas suicidas, manía, hiponatremia.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Noviembre 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/noviembre/docs/boletin-mensual_noviembre-2013.pdf
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Cholic acid FGK. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002081/WC500155422.pdf
3. Gonzales E, Gerhardt MF at al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009, 137(4):1310-1320.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Para-aminosalicylic acid Lucane. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002709/smops/Positive/human_smop_000618.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Septiembre 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2013.pdf

6. Citrome L. Review: New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother.* 2013, 13(7):767-83
7. Abilify Maintena. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf
8. Abilify maintena. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002755/WC500156106.pdf
9. Wilding JP, Charpentier G et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2013, 67(12):1267-82
10. Invokana. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002649/WC500156455.pdf
11. Invokana. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf
12. Canagliflozin. Invokana. Disponible en: <http://www.invokanahcp.com/#home>
13. Joung JY, Ha YS et al. Radium Ra 223 dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Drugs Today* 2013, 49(8):483-90.
14. Xofigo. Radium Ra 223 dichloride. Disponible en: <http://www.xofigo-us.com/index.php>
15. Xofigo. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Xigduo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002672/smops/Positive/human_smop_000622.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Delytba. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/smops/Positive/human_smop_000572.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
18. Tivicay. Dolutegravir. Disponible en: http://www.viihealthcare.com/media/58599/us_tivicay.pdf
19. Raffi F, Jaeger H et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013, 13(11):927-35
20. Vitekta. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Vitekta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002577/smops/Positive/human_smop_000592.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
22. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Relvar Ellipta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002673/smops/Positive/human_smop_000591.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
23. Relvar Ellipta. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113127002/anx_127002_es.pdf
24. Lidocaína/Prilocaína Plethora. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002693/WC500155497.pdf
25. Lidocaína/Prilocaína Plethora. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002693/WC500155494.pdf
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Octubre 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2013/octubre/docs/boletin-mensual_octubre-2013.pdf
27. Opsumit. Macitentan. Disponible en: <http://opsumit.com/>
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Opsumit. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002697/smops/Positive/human_smop_000608.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
29. Osinusi A, Meissner et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013, 310(8):804-11.
30. Sovaldi. Sofosbuvir. Disponible en: http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf
31. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Sovaldi. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/smops/Positive/human_smop_000612.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
32. Kadcyła. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127009/anx_127009_es.pdf
33. Kadcyła. Ado-trastuzumab emtansine. Disponible en: <http://www.kadcyła.com/>
34. Welslau M et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2013. Epub ahead of print-doi: 10.1002/cncr.28465.
35. Food and Drug Administration. Novoeight. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM371094.pdf>
36. Fluenz Tetra. Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002617/WC500158415.pdf
37. Fluenz Tetra. Ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
38. Food and Drug Administration. Brintellix. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf
39. Alam MY, Jacobsen PL et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014, 29(1):36-44.