

Novedades terapéuticas 2011-2012

Sumario

Linagliptina, ticagrelor, pitavastatina, colesvelam, febuxostat, denosumab, tapentadol, asenapina, bromuro de aclidinio, roflumilast.

Presentación

La comercialización de un nuevo medicamento garantiza que alcanza unos requisitos de calidad, seguridad y eficacia en las indicaciones aprobadas y en las condiciones en las que se han realizado los ensayos clínicos. Sin embargo, no garantiza su eficacia y seguridad a largo plazo y en la praxis médica habitual. En los medicamentos de reciente autorización, no solo debe preocuparnos la ausencia de información sobre su efectividad real en la práctica clínica, sino el gran desconocimiento de su perfil de seguridad.

Gran parte de los medicamentos que se autorizan no son auténticas novedades, sino pequeñas modificaciones de los ya existentes que no aportan ventajas terapéuticas relevantes. Hay que tener presente que para que un medicamento nuevo se autorice, no tiene que demostrar ser mejor, ni siquiera ser igual en eficacia y seguridad a los que ya están comercializados. Solo debe demostrar su superioridad frente a placebo en variables representativas de la patología para la que se indica, pero que en muchas ocasiones no son las de mayor relevancia clínica.

Ante la masiva información y marketing que acompaña a cada nuevo medicamento, cada vez es más

difícil para el médico valorar objetivamente las ventajas del nuevo fármaco con respecto a los ya existentes. Es por tanto fundamental que el médico disponga de información contrastada e independiente que le ayude a seleccionar el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta criterios de eficiencia y seguridad.

En este sentido, los comités y las agencias de evaluación juegan un papel muy importante a la hora de recopilar información y de establecer el grado de innovación terapéutica de un medicamento, basándose en los principios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste.

Mediante la publicación de este boletín el Centro de Información de Medicamentos de Sacyl pretende trasladar la información más relevante a los prescriptores para contribuir a la formación de su juicio clínico y apoyar la toma de decisiones. Las novedades incluidas en este boletín han sido clasificadas (ver tabla 1) atendiendo a la valorización realizada por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) y por otros centros de información nacionales e internacionales de reconocido prestigio.

Tabla 1. Categorías de clasificación de los nuevos medicamentos según su innovación terapéutica

CALIFICACIÓN	DEFINICIÓN	EVALUACIÓN COMITÉ MIXTO	EVALUACIÓN OTROS CENTROS DE INFORMACIÓN
0	No valorable: información insuficiente La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.	Tapentadol, bromuro de aclidinio	
1	No supone un avance terapéutico La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.	Linagliptina, pitavastatina, colesvelam, febuxostat, denosumab, asenapina, roflumilast	
2	Aporta en situaciones concretas La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.		Ticagrelor
3	Modesta mejora terapéutica La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.		
4	Importante mejora terapéutica La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.		

LINAGLIPTINA¹⁻⁸

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DPP-4). A10BH

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Trajenta®	5 mg 30 comp. recubiertos (59,95 €)	Con receta médica	<p>Tratamiento de la DM2 para mejorar el control glucémico en adultos: En monoterapia para pacientes no controlados adecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.</p> <p>En combinación</p> <ul style="list-style-type: none"> • con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. • con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Linagliptina (LINA) es el cuarto antidiabético comercializado que actúa inhibiendo selectivamente el enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4).

Se han realizado varios estudios con LINA tanto en monoterapia como en asociación con distintos antidiabéticos orales, pero en la mayoría de ellos su eficacia ha sido evaluada frente a placebo. La variable principal ha sido la variación de la HbA1c, no habiéndose evaluado su efecto sobre la morbimortalidad. En todas las combinaciones estudiadas LINA ha demostrado ser más eficaz que placebo para reducir la concentración de HbA1c, sin embargo, la magnitud de su efecto ha sido inferior a la de otros antidiabéticos orales. Frente a glimepirida⁸ en combinación con metformina los cambios medios en la HbA1c con LINA fueron inferiores a los observados para glimepirida (-0,16% frente a -0,36%); la diferencia detectada, 0,20% (IC 97,5%: 0,09-0,30), fue inferior al margen de no-inferioridad preestablecido (cambio medio de HbA1c < 0,35%). La EMA (European Medicines Agency) en su informe de evaluación ha cuestionado la conclusión de no inferioridad a partir de estos datos, debido a que el margen de no inferioridad considerado es demasiado amplio si tenemos en cuenta la magnitud del efecto (reducción de HbA1c del 0,6%). Asimismo, ha establecido como limitaciones de este ensayo que más de la mitad de los pacientes tomaron una dosis de glimepirida menor a la dosis recomendada de 4 mg y también que más pacientes en el grupo de LINA necesitaron medicación de rescate (24,7% LINA; 21,5% glimepirida) o abandonaron

el ensayo por falta de eficacia (5,8% LINA; 1,9% glimepirida). En la segunda parte del estudio las diferencias en la reducción de HbA1c fueron mayores (-0,82% glimepirida; -0,44% LINA) demostrando que la eficacia de ambos medicamentos no es similar. Ante estos datos y las dudas planteadas por la EMA no se puede considerar LINA al mismo nivel que las sulfonilureas.

Con respecto a la tasa de eventos adversos no se han observado diferencias significativas entre el grupo placebo y el tratado con LINA. La reacción adversa más notificada ha sido la hipoglucemia, observada con mayor frecuencia en la combinación de LINA y sulfonilureas, por lo que se debe valorar una reducción de la dosis ante esta asociación. Al igual que sucede con los otros IDPP-4, en los pacientes tratados con LINA se han detectado casos de pancreatitis, se debe estar alerta ante cualquier sospecha de toxicidad. En cuanto al incremento del riesgo de episodios cardiovasculares y de episodios relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, lesiones cutáneas, etc.) no se han podido extraer conclusiones firmes debido al bajo número de pacientes estudiados y a la corta duración de los ensayos.

LINA no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, a diferencia de vildagliptina, que está contraindicada y de sitagliptina y saxagliptina que requieren ajuste de dosis. No existe evidencia de que LINA ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad.

Linagliptina es una gliptina más que no supone ventaja frente a las terapias de elección: metformina (en monoterapia) o metformina+sulfonilurea (en combinación). Ha demostrado una reducción de la HbA1c inferior a la observada con otros hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas y pioglitazonas). La duración de los ensayos es insuficiente para establecer su perfil de seguridad a largo plazo.

TICAGRELOR^{1-6, 9-11}

AGENTES ANTITROMBÓTICOS. B01AC

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Brilique®	90 mg 56 comp. recubiertos (89,61€)	Con receta médica y visado de inspección	Administrado conjuntamente con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con Síndromes Coronarios Agudos (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST]) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMCEST]), incluidos los pacientes controlados con tratamiento médico y los sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o a un injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC).

Ticagrelor (TI) es un nuevo antiagregante plaquetario oral, antagonista selectivo y reversible directo de los receptores del adenosín difosfato (ADP), lo que condiciona un efecto más rápido y de menor duración.

El estudio PLATO (n=18.624) que ha llevado a su autorización compa-

ra TI frente a clopidogrel ambos en combinación con AAS. En este estudio a las 12 semanas se observó una menor incidencia en la variable principal (muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio (IM)) en el grupo de TI (9,8% vs 11,7%) que se debió a una menor tasa de muerte por

causas vasculares (HR 0,79; IC95%: 0,69-0,91) y por IM (HR 0,84; IC95%: 0,75-0,95) no presentándose diferencias en ictus (1,5% vs 1,3%). También fue menor la incidencia de muerte por cualquier causa con 4,5% vs 5,9% (HR 0,78; IC95% 0,69-0,89).

El estudio PLATO ha generado dudas metodológicas que cuestionan los resultados y además se han hallado diferencias importantes entre los distintos países participantes. Por ejemplo, en el grupo de clopidogrel se ha visto una mortalidad por cualquier causa anormalmente alta (5,9%), que no coincide con los resultados de otros estudios en pacientes similares (ensayo CURE y TRITON). En cambio, en los pacientes incluidos en EEUU la mortalidad del grupo de clopidogrel fue mucho más baja y del mismo orden que en el ensayo TRITON (3,22%). En un análisis por subgrupos se observó que en los pacientes de EEUU, a diferencia de lo que ocurrió en otros países, TI y AAS no fue tan efectivo como clopidogrel y AAS. Se ha postulado que podría deberse a que la dosis habitual de AAS en EEUU es de 300 mg diarios, en lugar de 75-100 mg que se emplean en el resto de países y también, a las condiciones de monitorización del ensayo. De ahí, que en la autorización de TI en la FDA se especifique que se deben evitar dosis de mantenimien-

to de AAS por encima de 100 mg. Un análisis post-hoc¹¹ ha sugerido que clopidogrel es superior a TI cuando la dosis de AAS es mayor de 150 mg diarios. Por otra parte, el efecto sobre la mortalidad global se ha evidenciado en pacientes con IDAC, pero no se ha podido demostrar en la población que con más frecuencia es tratada de síndrome coronario agudo en nuestro entorno (IMSEST sometidos a ICP).

La incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos (20,2% vs 20,3%). Sin embargo, la tasa de abandonos debida a efectos adversos, el sangrado menor que requirió medicación de rescate, la hemorragia intracraneal mortal, la disnea, la bradicardia y las concentraciones de ácido úrico y creatinina fueron significativamente superiores con TI.

TI no ha sido comparado directamente con prasugrel. El coste del tratamiento (12 meses) con TI es de 1.080 € mientras que con clopidogrel es de 280 €. Dado su impacto económico, su falta de seguridad a largo plazo y que además requiere dos tomas diarias, las evaluaciones consultadas recomiendan clopidogrel como terapia estándar. TI debería reservarse para pacientes con SCA e insuficiencia renal moderada y para pacientes que van a ser sometidos a cirugía de bypass aortocoronario.

Ticagrelor no ha evidenciado superioridad frente a clopidogrel en la reducción de muerte por ictus pero si por causas vasculares o infarto de miocardio. Presenta mayor riesgo de disnea, sangrado intracraneal fatal y tasa de abandono que pueden limitar su uso hasta que no se disponga de datos de eficacia y seguridad más allá de 12 meses. Su uso debería restringirse a pacientes en los que claramente los beneficios superen los riesgos: pacientes sometidos a IDAC y aquellos con insuficiencia renal.

PITAVASTATINA^{1,2,7,12,13}

INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA. C10AA

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Livazo® Alipza®	1 mg 28 comp. recubiertos (20,79 €) 2 mg 28 comp. recubiertos (28,54 €) 4 mg 28 comp. recubiertos (42,80 €)	Con receta médica	Indicado para reducir los niveles altos de colesterol total y de colesterol LDL (c-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sea inadecuada.

La pitavastatina (PT) es la séptima estatina comercializada en España. La dosis habitual es de 2 mg/día.

En los ensayos realizados la PT a dosis entre 1 y 4 mg diarios ha demostrado una eficacia similar en la disminución del c-LDL a otras estatinas como atorvastatina, simvastatina y pravastatina¹². Aunque se promociona que PT es el inhibidor más potente de la HMG-CoA reductasa, esta característica carece de importancia clínica ya que cuando se utilizan dosis equivalentes, el efecto terapéutico es similar al de otras estatinas y los descensos de c-LDL observados con 2 mg/día son similares a los conseguidos con 5 mg de rosuvastatina, 80mg de lovastatina, 20-40 mg de simvastatina o 10-20 mg de atorvastatina¹².

A diferencia de otras estatinas con mayor experiencia de uso y con más investigación clínica, no tiene autorizada la indicación de reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave y con riesgo elevado de un primer episodio cardiovascular o con antecedentes de enfermedad cardiovascular porque no se han realizado estudios que hayan valorado el efecto beneficioso de

la PT en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Al igual que con otras estatinas, existe la posibilidad de desarrollar mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rabdomiolisis. Deben determinarse los niveles de la creatin kinasa (CK) en cualquier paciente que notifique dolor muscular, dolor muscular a la palpación o debilidad muscular, especialmente si vienen acompañados de malestar general o fiebre. En un estudio postcomercialización se encontró que en el 10,4% de los pacientes se notificaron reacciones adversas en las que no se pudo excluir una relación causal con la PT y el 7,4% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a las reacciones adversas. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve. El índice de mialgia fue del 1,08%.

PT no se puede administrar de forma conjunta con eritromicina u otros macrólidos, ni con ácido fusídico, ni ciclosporina y con precaución asociada a fibratos. Es necesario vigilar los tiempos de coagulación si se administra con warfarina.

PT tiene un coste a dosis máximas seis veces superior al de atorvastatina y nueve veces al de simvastatina.

Pitavastatina no aporta ninguna mejora en eficacia en la indicación autorizada y carece de estudios que permitan autorizar su uso para prevención de morbi-mortalidad cardiovascular. No se conoce su perfil de seguridad completo, a diferencia de estatinas de mayor experiencia de uso.

COLESEVELAM 1-4,6,7,13-15

SECUESTRADORES DE ÁCIDOS BILIARES. C10AC

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Cholestagel®	625 mg 180 comp. recubiertos (156,95 €)	Con receta médica y visado de inspección	<ul style="list-style-type: none"> - En combinación con estatinas: tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional de c-LDL en aquellos adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente solo con estatina. - En monoterapia: tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del c-total y del c-LDL elevados, en adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado. - Junto con ezetimiba, con o sin estatina: en adultos con hipercolesterolemia primaria, incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Colesevelam (CO) es una resina hipolipemiente, no absorbible, que se fija a los ácidos biliares en el intestino impidiendo su reabsorción. A diferencia de otras resinas se formula en comprimidos lo cual mejora su palatabilidad. La dosis habitual es de 2,5-3,75 g (4-6 comprimidos, dependiendo de si se utiliza en monoterapia o en combinación) en una o dos tomas.

Su eficacia clínica es modesta con reducciones del 15-18% en el c-LDL cuando se usa en monoterapia y una reducción adicional de 8-16% en combinación. Se desconoce su efecto sobre variables clínicas. En todos los ensayos la variable principal ha sido la reducción de c-LDL, variable subrogada, medida en la mayoría de los ensayos a las 4-6 semanas, no alcanzando la duración mínima (de 12 semanas) recomendada por la EMA para evaluar la eficacia y seguridad de los agentes hipolipemiantes¹³. No se dispone de datos a largo plazo, ni de comparaciones directas con otras resinas o fibratos. En las comparaciones indirectas no ha demostrado ventajas respecto a

ningún hipolipemiente en términos de reducción de c-LDL.

CO, al igual que las otras resinas, no se absorbe por lo que tiene pocos efectos sistémicos. Las reacciones adversas se limitan al tracto gastrointestinal: flatulencia y estreñimiento (más frecuentes), dispepsia, náuseas, diarrea, cefalea y aumento de niveles plasmáticos de triglicéridos, lo que contraindica su uso en pacientes con hipertrigliceridemia. Se ha observado que CO presenta una baja incidencia de efectos adversos respecto a otras resinas, sin embargo la EMA ha sugerido que este hecho puede ser atribuido a una dosis demasiado baja; se duda si esta mejora en la tolerancia se mantendría a dosis superiores, equipotentes a las de otras resinas.

El efecto hipolipemiente de CO parece ser similar al de otras resinas, sin embargo, a diferencia de colestiramina no ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia. Además, CO tiene menos experiencia de uso y un coste 2 veces superior al de otras resinas disponibles.

Colesevelam es un hipolipemiente más que actúa a nivel local en el tracto gastrointestinal cuyo efecto sobre la reducción del c-LDL es similar al de otras resinas disponibles. A diferencia de algunas estatinas, resinas (colestiramina) y fibratos no ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

FEBUXOSTAT 1-4,6,16-21

PREPARADOS QUE INHIBEN LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO ÚRICO. M04AA

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Adenuric®	80 mg 28 comp. recubiertos (40,26 €) 120 mg 28 comp. recubiertos (40,26 €)	Con receta médica y visado de inspección	Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).

El febuxostat (FB) es un nuevo inhibidor selectivo de la xantina oxidasa para el tratamiento de la hiperuricemia crónica. La dosis recomendada es de 80 mg/24h. Si tras 2-4 semanas de tratamiento no se consigue reducir el nivel de uratos por debajo de 6 mg/dl, aumentar a 120 mg/24 h.

La eficacia de FB se ha evaluado en tres ensayos clínicos (FACT, APEX Y CONFIRMS) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y con comparador activo (alopurinol). En todos ellos FB (a 80, 120 y 240 mg) demostró ser más eficaz que alopurinol a 300 mg para reducir las concentraciones de ácido úrico por debajo de los niveles recomendados (< 6,0 mg/dl). La dosis de alopurinol utilizada en los ensayos fue una dosis fija, no se permitió la titulación de dosis (hasta un máximo 900 mg) para alcanzar la dosis óptima más eficaz, por lo que se ha sugerido que en estas condiciones la eficacia comparativa de FB podría haber sido sobreestimada. El dolor debido a los ataques de gota no ha sido evaluado como variable en ningún ensayo, a pesar de ser identificado como una variable importante por los pacientes. En los estudios APEX y FACT que también evaluaron la calidad de vida no se observaron diferencias consistentes ni para FB ni para alopurinol. En dichas evaluaciones se incluyeron algunos ítems para valorar el dolor, los resultados obtenidos indicaron una reducción del dolor superior con alopurinol, aunque las diferencias no fueron significativas.

Los efectos adversos de FB son de intensidad leve o moderada y similares a los de alopurinol, salvo los ataques agudos de gota que fueron más

frecuentes con FB. En el estudio APEX la diferencia en la tasa de abandonos por esta razón fue estadísticamente significativa (4,9% vs 0,4%). Asimismo, los abandonos en general fueron más frecuentes con FB (rango de 20-35% frente a 18-26%) en dos de los tres ensayos, lo que indica una menor aceptabilidad por parte del paciente a pesar del tratamiento profiláctico suministrado. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: alteraciones de la función hepática, diarrea, náuseas, cefalea, erupción y edema. FB está contraindicado en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. Hay datos limitados sobre la seguridad a largo plazo y sobre la eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves. En la mayoría de los casos estas ocurrieron durante el primer mes de tratamiento, algunos de los pacientes tenían historia de hipersensibilidad a alopurinol y/o enfermedad renal (ver información de seguridad de la AEMPS²⁰). Recientemente se ha notificado la asociación de FB con fallo hepático grave que puede aparecer rápidamente tras el inicio del tratamiento.

Nice²¹ considera que FB deber ser usado solo como tratamiento de segunda línea para pacientes con gota en los que alopurinol esté contraindicado, o exista intolerancia (definido como efectos adversos que son suficientemente graves para justificar su interrupción o impedir la completa escalada de dosis para una óptima efectividad). Su coste es muy superior al de alopurinol (12 veces más).

Febuxostat es eficaz en reducir los niveles de ácido úrico pero no ha demostrado reducir la incidencia de los ataques agudos de gota. Su seguridad a largo plazo se desconoce y su coste es muy elevado. Alopurinol, con más experiencia de uso, continúa siendo el tratamiento de elección en los pacientes con hiperuricemia crónica.

DENOSUMAB^{1-7,22-29}**AGENTES QUE AFECTAN A LA ESTRUCTURA ÓSEA Y LA MINERALIZACIÓN. M05BX**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Prolia®	60 mg 1 inyectable precargado (240,15 €)	Con receta médica	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. Denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

Denosumab (DN) es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANKL impidiendo la interacción RANKL/RANK por lo que inhibe la formación de los osteoclastos lo que provoca la disminución de la resorción ósea. Se administra mediante inyección subcutánea una vez cada 6 meses.

DN también está comercializado a dosis más altas (120 mg) como medicamento de ámbito hospitalario (Xgeva®); indicado en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Se administra por vía subcutánea cada 4 semanas.

El estudio principal que ha llevado a su autorización en osteoporosis en mujeres postmenopáusicas es el FREEDOM²⁴ realizado frente a placebo en 7.868 mujeres de 60 a 90 años, de 3 años de duración. Las mayores diferencias observadas entre DN y placebo fueron en la variable principal, definida como la reducción de incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los tres años, cuya relevancia clínica y método de medición parece ser controvertido²⁵ (2,3% vs. 7,2%; RR=0,32 [IC95% 0,26 a 0,41, p<0,001], NNT=21). En las variables secundarias, las diferencias encontradas fueron menores: un 1,5% (NNT=66) en términos absolutos en la reducción de fracturas vertebrales y solo un 0,5% (NNT=200) en la reducción de fractura de cadera (variable clínica más relevante). Algunos aspectos de este ensayo han sido cuestionados tanto por la EMA como por la FDA y además han surgido dudas acerca de la aplicabilidad de los resultados a mujeres tratadas previamente con bisfosfonatos, sobre la veracidad de los datos sobre seguridad, así como las pérdidas y abandonos²⁵.

La eficacia de DN en prevención de fracturas no se ha valorado en comparación con los bisfosfonatos, fármacos de referencia en esta patología. En los estudios DECIDE²⁶ y STAND²⁷ frente a alendronato, DN mostró un incremento de la densidad mineral ósea (DMO) superior a la observada con alendronato, variable subrogada de escasa relevancia clínica y

cuyo valor predictivo positivo de las fracturas de cadera es muy bajo.

Con respecto a la utilización de DN en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata, el interés clínico no está suficientemente documentado; un ensayo de tres años de duración frente a placebo mostró que DN aumentaba la DMO y reducía significativamente la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales (1,5% vs 3,9%), sin embargo en fracturas de cualquier localización no se encontraron diferencias estadísticamente significativas²⁸.

Las reacciones adversas más frecuentes que se han observado en los ensayos son las infecciones (del tracto urinario y del tracto respiratorio superior), ciática, cataratas (principalmente en pacientes que recibían tratamiento contra el cáncer de próstata), estreñimiento, erupciones cutáneas y dolor en las extremidades. Sin embargo, los datos de reacciones adversas recogidas por la EMA a través del sistema de notificación espontánea²⁹ (dic 2012) indican que las más frecuentes afectan al sistema músculo esquelético, 559 casos, de los que 154 fueron osteonecrosis mandibular y 140 dolor de extremidades y mandibular. Al parecer, el efecto de DN sobre la inhibición del recambio óseo es similar al de los bisfosfonatos, por lo que muchos de los efectos adversos son comunes a ambos fármacos (fractura de femur y osteonecrosis del maxilar). Se desconoce si el cambio a DN en pacientes tratadas con bisfosfonatos durante un tiempo prolongado tiene algún beneficio. Atendiendo a los criterios de exclusión del ensayo FREEDOM, los resultados no son aplicables a mujeres tratadas previamente con bisfosfonatos y si además, tenemos en cuenta los datos de seguridad, es posible que el cambio a DN más que beneficios agrave los efectos secundarios sobre el músculo esquelético. No existen evidencias de eficacia para recomendar DN a pacientes expuestos durante años a tratamiento con bisfosfonatos. Por el contrario, si se dispone de datos de efectos adversos importantes a largo plazo tanto para DN como para bisfosfonatos.

Denosumab no ha demostrado ser más eficaz que la terapia de elección (alendronato y risedronato) en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Su perfil de seguridad a largo plazo se desconoce, las reacciones adversas notificadas a la EMA asocian su uso prolongado con alteraciones del músculo esquelético, similares a las descritas para los bisfosfonatos.

TAPENTADOL^{2,3,6,7,30,31}**OPIOIDES. N02AX**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Palexia Retard®	25 mg 60 comp. liberación modificada (22,01€) 50 mg 60 comp. liberación modificada (44,02€) 100 mg 60 comp. liberación modificada (88,05€) 150 mg 60 comp. liberación modificada (132,07€) 200 mg 60 comp. liberación modificada (153,33€) 250 mg 60 comp. liberación modificada (169,17€)	Con receta médica de estupefacientes	Indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.

Tapentadol (TA) es un analgésico con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la noradrenalina. La posología es individualizada en función de la intensidad del dolor, del tratamiento previo y de la capacidad para realizar el seguimiento del

paciente, se administra en 2 tomas y hasta una dosis máxima de 500 mg.

La eficacia de TA en osteoartritis de rodilla y en lumbalgia se ha evaluado en tres estudios (uno de osteoartritis no ha sido publicado) multicéntricos, aleatorios y controlados frente a placebo y con oxicodona de li-

beración prolongada como control activo. En los dos estudios que han sido publicados, tanto TA como oxycodona fueron significativamente superiores a placebo en la reducción de la intensidad del dolor, sin embargo en el estudio no publicado las diferencias entre TA y placebo no alcanzaron significación estadística. En los estudios anteriores TA no se comparó directamente con oxycodona, solo en un análisis posterior que agrupaba los datos de los tres estudios TA demostró no ser inferior a oxycodona. Adicionalmente, en neuropatía diabética periférica TA resultó ser superior a placebo en la reducción media de la intensidad del dolor.

En los estudios se ha observado una alta incidencia de efectos adversos en todos los grupos de tratamiento: TA (70,9-85,7%), oxycodona (84,8-90,6%) y placebo (51,8-61,1%) y también una elevada tasa de abandonos por cualquier causa (TA: 32-48%, oxycodona: 60-65% y placebo: 32-52%). En comparación con oxycodona, TA tiene mejor tolerabilidad gastrointestinal (43% vs. 66%; $p < 0,001$) manifestada por una menor incidencia de estreñimiento, náuseas y vómitos. Por su actividad agonista de

los receptores μ , los efectos adversos presentados por TA son similares a los de otros analgésicos opioides, incluyendo el potencial de dependencia y de abuso y el síndrome de abstinencia. Los más comunes son trastornos del sistema nervioso central (mareos, somnolencia y cefalea) y gastrointestinales (náuseas y estreñimiento).

La falta de comparaciones directas con otros opioides (morfina, fentanilo y oxycodona) o con tramadol (recomendado en neuropatía diabética periférica antes de iniciar el tratamiento con opioides); la corta duración de los ensayos; la ausencia de datos de seguridad a largo plazo, y los resultados poco concluyentes de los estudios, debido a la alta tasa de abandonos, hacen que sea difícil establecer su lugar en la terapéutica en el dolor crónico intenso. En general, los opioides son considerados como tratamiento de segunda o tercera línea en el manejo del dolor crónico no oncológico, tras fracaso terapéutico con otros analgésicos, y preferiblemente en formas de liberación inmediata. TP tiene un coste superior a los opioides de referencia.

Tapentadol es un nuevo analgésico cuya evidencia en eficacia y seguridad es limitada debido a la información poco concluyente obtenida en sus estudios, debido a la elevada tasa de abandonos. Además, no existen comparaciones directas con otros opioides con mejor perfil de seguridad y mayor experiencia de uso.

ASENAPINA ^{1-6,22,32} **ANTIPSIÓTICOS. N05AH**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Sycrest®	5 mg 60 comp. sublinguales (156,32€) 10 mg 60 comp. sublinguales (156,32€)	Con receta médica y visado de inspección en pacientes mayores de 75 años	Indicado para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos.

La asenapina (AS) es un nuevo antipsicótico atípico que se administra por vía sublingual en los episodios maníacos del trastorno bipolar I. La dosis recomendada es de 10 mg en monoterapia y 5 mg en combinación, en ambos casos dos veces al día. Los pacientes deben ser instruidos para realizar una adecuada administración y evitar masticar o tragar el fármaco. A diferencia de la FDA, la EMA no lo ha autorizado para el tratamiento de esquizofrenia debido a la falta de evidencia en cuanto a su eficacia.

AS no ha sido comparada directamente frente a ningún otro antipsicótico. Los dos estudios que han llevado a su autorización fueron realizados frente a placebo y utilizaron olanzapina únicamente como control activo. En ambos estudios AS demostró ser eficaz en el tratamiento de los episodios maníacos a las 3 semanas, alcanzando una reducción en la puntuación de la escala YMRS (mide la gravedad de los síntomas de los episodios maníacos en una escala de 0 a 60) significativa respecto a placebo pero inferior a la mostrada por olanzapina (-11,5 y -14,6 frente a -7,8; -10,8 y -12,6 frente a -5,5). En el análisis de variables secundarias (pacientes con reducción de al menos un 50% en la puntuación YMRS o con una puntuación final < 12), AS fue solo significativamente superior a placebo en uno de los estudios. En un estudio de extensión de 9 semanas, AS resultó no ser inferior a olanzapina y en otra extensión posterior, se

comprobó que la eficacia de ambos fármacos se mantenía después de 40 semanas de tratamiento. La combinación de AS con litio o valproato a las 12 semanas fue más eficaz que la monoterapia con esos fármacos. En un meta-análisis³² que analiza la eficacia de varios fármacos en el tratamiento de la manía, y que incluyó los ensayos anteriores, se vio que AS era menos eficaz que olanzapina (SMD 0,22; IC 95% 0,08-0,37).

Las reacciones adversas más frecuentes son somnolencia y ansiedad. En general, se observó menor ganancia de peso con AS que con olanzapina (8,4% vs 19,5%), pero mayor incidencia de esquizofrenia y síntomas extrapiramidales. Es difícil establecer su perfil de seguridad debido a los pocos pacientes incluidos en los ensayos y a la corta duración de los tratamientos.

La evidencia con AS es escasa para establecer su lugar en el manejo de pacientes con trastorno bipolar. La EMA considera que la no-inferioridad frente a olanzapina no es concluyente y además ha cuestionado algunos aspectos metodológicos y de diseño de los ensayos anteriores. La dosificación óptima no ha sido determinada, la eficacia en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar es incierta y además no existen estudios directos que valoren su eficacia frente a los otros antipsicóticos atípicos de probada eficacia (olanzapina, risperidona y quetiapina). El coste de AS es el doble que el de olanzapina y muy superior al de risperidona.

Asenapina es un nuevo antipsicótico que no ha demostrado ventajas frente a otros antipsicóticos en episodios maníacos asociados a trastorno bipolar, además se desconoce su eficacia en la prevención de recaídas. Se requieren más estudios para valorar su eficacia y su seguridad a largo plazo.

BROMURO DE ACLIDINIO ^{1-4,33-37} **OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS, INHALATORIOS. R03BB**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Eklira Genuair® Bretaris Genuair®	322 mcg 60 dosis polvo para inhalación (47,61 €)	Con receta médica	Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El Bromuro de aclidinio (BAC) es un nuevo anticolinérgico de acción prolongada que, administrado por vía inhalatoria, inhibe la broncoconstricción inducida por la acetilcolina. La dosis recomendada es una inhalación dos veces al día.

Los principales estudios ATTAIN³³ (n = 828) y ACCORD COPD I³⁴ (n = 561) de 6 y 3 meses de duración respectivamente han evaluado la eficacia de BAC frente a placebo en pacientes con EPOC moderada o grave. Otro estudio no publicado (ACCORD COPD II) ha sido ampliamente revisado por la FDA³⁵. Los tres estudios incluyeron pacientes con EPOC (moderada o grave, en los dos publicados y grave, en el no publicado) y evaluaron la función pulmonar mediante el FVE1 (volumen de espiración forzada en el primer segundo) en las concentraciones valle del medicamento (pre-dosis). En los tres estudios el FEV1 mejoró significativamente respecto a placebo, los resultados fueron clínicamente relevantes (cambio entre 100-140 ml)³⁷ en el estudio ATTAIN (128 ml) y en el ACCORD COPD I (124 ml), pero no en el no publicado (72 ml). En el ATTAIN y en el ACCORD COPD I se observó mejora significativa en la disnea (evaluada mediante el Índice de Transición de la Disnea), en el estado de salud (evaluado mediante el St George's Respiratory Questionnaire) y en la reducción de medicación de rescate, mientras que en el estudio no publica-

do, de estas variables, solo se observó mejoría significativa en la disnea. El efecto de BAC para reducir las exacerbaciones no se ha podido demostrar en ninguno de los tres estudios. En cambio, en un análisis global (ATTAIN y ACCORD COPD I) la reducción de exacerbaciones sí alcanzó diferencias significativas. Dos estudios en fase II (de búsqueda de dosis) compararon directamente el BAC con tiotropio y formoterol, pero no tuvieron suficiente potencia estadística para mostrar diferencias significativas en FVE1, aunque la diferencia de 23 ml entre BAC y tiotropio en el análisis por intención de tratar (ITT) sugieren que los efectos en esta variable podrían ser similares.

Los efectos adversos más frecuentes del BAC son cefalea (6,6%) y nasofaringitis (5,5%). La incidencia de efectos anticolinérgicos fue similar a la del grupo placebo. Debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones cardíacas (historia de infarto de miocardio reciente, angina inestable, arritmia de nueva aparición, insuficiencia cardíaca, etc).

Entre las limitaciones de los estudios destaca su escaso tamaño y duración, así como su escasa potencia para detectar diferencias en las exacerbaciones. Se requieren estudios comparativos con tiotropio o beta agonistas de larga duración.

El bromuro de aclidinio es otro anticolinérgico de acción larga que ha demostrado mejorar la función pulmonar y la disnea pero su beneficio sobre la calidad de vida y en la reducción de exacerbaciones no ha sido establecido. Se desconoce su seguridad a largo plazo. No ha demostrado ventajas sobre otros broncodilatadores de acción larga.

ROFLUMILAST^{1-3,6,29,38-42}

OTROS AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS, INHALATORIOS PARA USO SISTÉMICO. R03DX

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Daxas® Libertek®	500 mcg 30 comp. recubiertos (57,84 €)	Con receta médica	Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (VEMS post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

Roflumilast (RF) es un fármaco de administración oral única que ha sido autorizado para tratar la EPOC en un grupo muy concreto de pacientes. No está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos ni del asma.

Su seguridad y eficacia ha sido evaluada solo frente a placebo. Los dos estudios principales incluyeron un total de 3.096 pacientes con EPOC grave (FEV<50% de teórico), tos crónica y con al menos una exacerbación moderada o grave en el último año. No se permitió el uso concomitante de anticolinérgicos inhalados de acción larga ni de corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento. En los dos ensayos principales y en otros de apoyo se observó que RF mejoró FEV1 pre-broncodilatador con una diferencia frente a placebo de 48 ml (IC95%: de 35 a 62; p<0,0001). Estas diferencias fueron menores que las consideradas clínicamente relevantes³⁷ (diferencia mínima de 100 ml) y que las observadas con otros principios activos. La tasa de exacerbaciones se redujo significativamente en los pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica e historial de exacerbaciones frecuentes, de ahí su indicación tan limitada, mientras que en pacientes con EPOC moderada no se observaron diferencias significativas. En el resto de estudios tampoco se alcanzaron diferencias signi-

ficativas en esta variable.

Las reacciones adversas más frecuentes son diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) cefalea (1,7%), pérdida de apetito e insomnio. Hay datos preocupantes sobre su seguridad por lo que se ha implementado un plan de farmacovigilancia⁴¹ como parte de la autorización de comercialización; se incluyen la pérdida de peso, la aparición de trastornos psiquiátricos (en especial la ideación y comportamiento suicida), el riesgo potencial de infecciones y de tumores. Según la base de datos europea de sospecha de reacciones adversas²⁹ de todas las reacciones adversas comunicadas un 32% correspondieron a desórdenes de tipo psiquiátrico y en concreto, aproximadamente un 10% a ideas suicidas.

RF presenta la ventaja de la administración oral, sin embargo la escasa relevancia clínica de los resultados de los estudios, la falta de comparaciones con otros tratamientos recomendados en EPOC, la identificación de efectos adversos serios y la desconocida seguridad a largo plazo son serias limitaciones. Según una revisión Cochrane⁴² reciente, la mejoría que aporta RF en los síntomas y la calidad de vida es muy pequeña en relación a los tratamientos recomendados en EPOC.

Roflumilast tiene una modesta eficacia en un grupo muy seleccionado de pacientes y no ha sido comparado con los tratamientos de elección en EPOC. Además su perfil de seguridad es preocupante y desconocido a largo plazo.

Bibliografía

Acceso a las fuentes bibliográficas diciembre de 2012.

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Reports for linagliptin, ticagrelor, pitavastatin, colesevelam, febusostat, denosumab, asenapine, acridinium bromide, roflumilast. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Trajeta®, Brilique®, Alipza®, Cholestagel®, Adenuric®, Prolia®, Palexia Retard®, Sycrest®, Daxas®, Libertek®, Eklira Genuair®, Bretaris Genuair®. Disponible en: <http://www.aemps.es/>
- Scottish Medicines Consortium. Linagliptin, ticagrelor, colesevelam, febusostat, denosumab, roflumilast, asenapine, tapentadol, acridinium bromide. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory
- Regional Drugs and Therapeutics Centre (RDTC). New Drug Evaluation. Linagliptin, ticagrelor, colesevelam, febusostat, denosumab, asenapine, acridinium bromide. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New_drug_eva/new_drug_eva.php
- Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR). National Prescribing Service. Linagliptin, ticagrelor, denosumab, asenapine. Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-radar>
- Drugs and Therapeutics Bulletin (DTB). Articles about: Linagliptin, ticagrelor, colesevelam, febusostat, denosumab, roflumilast, asenapine, tapentadol. Disponible en: <http://dtb.bmj.com/>
- Evaluación de Nuevos Medicamentos en España. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). 2011. Linagliptina, pitavastatina, colesevelam, denosumab, roflumilast, tapentadol. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi02/es/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/nuevos_medicamentos.html
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;380(9840):475-83.
- Centro vasco de información de medicamentos (Cevime). Comité de evaluación de nuevos medicamentos de uso hospitalario. Ticagrelor. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi03/es/contenidos/informacion/cevime_ambito_hospitalario/es_cevime/nuevos_medicamentos_a_z.html
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe del grupo Génesis. Ticagrelor en síndromes coronarios agudos. 2012. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm
- Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for ticagrelor. Canberra: TGA, 2011. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-brilinta.pdf>
- Pitavastatina (Alipza® Livazo®), en hipercolesterolemia. Panorama actual del medicamento. 2011;343(35):397-406.
- Guideline on Lipid Lowering agents. EMA/CPMP/3020/2003. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/12/WC500100189.pdf
- Nuevos principios activos. Colesevelam. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011; V 35; Nº 3. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm
- Colesevelam. Panorama actual del medicamento. 2011; 348 (35): 951-958.
- Febusostat (Adenuric®), en hiperuricemia. Panorama actual del medicamento. 2011; 343 (35): 388-96.
- Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Febusostat. Novetats terapèutiques. 2011. Vol. 22, núm. 5
- Nuevos principios activos. Febusostat. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011; V 35; Nº 2. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Febusostat. 2011. Disponible en: <http://cadth.ca/en/products>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febusostat (Adenuric®): riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, y reacciones anafilácticas agudas/shock. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano junio 2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/junio/docs/informe-mensual_junio-2012.pdf
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Febusostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. NICE technology appraisal guidance 164. 2011. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA164Guidance.pdf>
- Nuevos principios activos. Denosumab, asenapina. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011; V35, Nº 4. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm
- Prescrire Rédaction. Denosumab, Peu d'efficacité en termes de fractures, beaucoup trop de risques. *Rev Prescrire*. 2011;31(329):168-172.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
- Erviti J. Denosumab en fracturas osteoporóticas. Lectura crítica del ensayo FREEDOM. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT)*. 2012;20(2).
- Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24(1):153-61.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):72-81.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
- European Medicines Agency (EMA). Eudravigilance. Base de datos europea de presuntas reacciones adversas. Denosumab, roflumilast. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/ES/search.html>
- Decentralised Procedure. Public Assessment Report: Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. BfArM. Disponible en: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/pipar/de2020/parmod5_de20200408palexia.pdf
- Tapentadol (Palexia®), en dolor crónico. Panorama actual del medicamento. 2011;347(35):837-44.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1306-15.
- Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily acridinium bromide in COPD patients: the ATAIN study. *European Respiratory Journal*. 2012;40(4):830-6.
- Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acridinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;9:90-101.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de bromuro de acilidino (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). Informe de posicionamiento terapéutico PT/V1/15102012.2012
- FDA. Clinical Briefing Document: NDA 202-450. Acridinium bromide. 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM292624.pdf>
- Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31:416-69.
- Nuevos principios activos. Roflumilast. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011; V 35; Nº 1. Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/home.htm
- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
- Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685-94.
- European Medicines Agency (EMA). Roflumilast. Condiciones o restricciones sobre el uso seguro y efectivo del medicamento para ser implementado por los estados miembros. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001179/WC500095210.pdf
- Chong J, Poole P, Leung B, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No: CD002309. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002309.pub3/abstract>