

# Novedades terapéuticas I 2010-2011

## Sumario

Saxagliptina, prasugrel, cilostazol, dronedarona, ranolazina, enalapril/lercanidipino, rosuvastatina, ácido nicotínico/laropirant, bazedoxifeno.

## 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 pa-

ra 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 y el próximo (Novedades terapéuticas II) 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 valoración realizada por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) y por otros centros de información nacionales e internacionales de reconocido prestigio.

## Resumen

- **Saxagliptina:** antidiabético oral indicado en terapia combinada. No ha demostrado ser superior en eficacia, seguridad o coste a metformina+sulfonilurea, asociación de elección en DM.
- **Prasugrel:** antiagregante plaquetario más eficaz que clopidogrel en la reducción de infarto no fatal pero con mayor riesgo de hemorragias y con un perfil de seguridad controvertido.
- **Cilostazol:** antiagregante y vasodilatador para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente que no ha demostrado ser superior a otras alternativas. En una alerta reciente se ha asociado con reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico.
- **Dronedarona:** antiarrítmico menos eficaz que amiodarona en la prevención de recurrencias de fibrilación auricular, con un perfil de seguridad cuestionado a raíz de la notificación de casos de lesiones hepáticas graves.
- **Ranolazina:** antianginoso de limitada eficacia con problemas de seguridad importantes. Elevado potencial de presentar interacciones farmacocinéticas.
- **Enalapril/lercanidipino:** combinación de dos antihipertensivos que no aporta ventajas frente a las asociaciones recomendadas. No existen estudios que evalúen la eficacia de esta asociación en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular.
- **Rosuvastatina:** hipolipemiante que no ha demostrado reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con colesterol alto. Se ha asociado con mayor toxicidad que otras estatinas.
- **Ácido nicotínico/laropirant:** hipolipemiante menos eficaz que estatinas, con más problemas de seguridad y con mayor coste.
- **Bazedoxifeno:** fármaco indicado en osteoporosis postmenopáusica que no ha demostrado reducir la incidencia de fracturas clínicamente relevantes (vertebrales clínicas y no vertebrales) con un perfil de seguridad dudoso.

SAXAGLIPTINA<sup>1,3,5,6</sup>

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

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Onglyza®	5 mg 28 comp. recubiertos (55,95 €)	Con receta médica	Pacientes ≥ 18 años con DM2 en combinación con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona, si no se ha logrado, junto con la dieta y ejercicio, un control glucémico adecuado con éstos últimos.

Saxagliptina (SX) es el tercer antidiabético comercializado que actúa inhibiendo selectivamente el enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4). La inhibición de esta enzima aumenta los niveles de hormonas incretinas, que estimulan la liberación de insulina y disminuyen la liberación de glucagón.

Su eficacia se ha valorado en monoterapia y en asociación con distintos antidiabéticos orales. En los ensayos clínicos controlados con placebo (24 semanas) SX asociada a metformina, glibenclamida o tiazolidindionas consiguió mayores reducciones de HbA1c que los mismos fármacos en monoterapia. En comparación con metformina+sulfonilurea, que es la asociación más recomendada, existe un único estudio de no inferioridad en pacientes tratados con metformina y no controlados. En este estudio, los cambios en el valor de HbA1c con respecto al valor basal fueron de -0,74% en el grupo de SX+metformina y de -0,80% en el grupo de glipizida+metformina, alcanzándose el criterio de no-inferioridad preestablecido (cambio medio HbA1c < 0,35%). En un estudio comparativo frente a otro inhibidor de la DPP-4, la sitagliptina mostró un efecto superior a SX, aunque las diferencias entre ambas gliptinas no fueron esta-

dísticamente significativas. No se dispone de datos en cuanto a la reducción de la morbimortalidad asociada a la diabetes.

En general SX es un fármaco bien tolerado que no presenta efecto sobre el peso. El riesgo de hipoglucemia puede verse aumentado al asociarse a sulfonilureas. Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos fueron cefaleas, vómitos e infecciones (respiratorias, urinarias y gastroenteritis). Su implicación en reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario debería ser estudiada más profundamente y a largo plazo, así como su seguridad cardiovascular. Hay que tener en cuenta que otras gliptinas se han asociado con pancreatitis, por lo que se debe estar alerta ante cualquier sospecha de toxicidad.

La utilización de SX en monoterapia y como terapia de inicio combinada con metformina no ha sido autorizada. SX es una gliptina más, que presenta un coste 10 veces superior al tratamiento considerado de primera elección (metformina+sulfonilurea) y que no ofrece ventajas frente a otros inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y vildagliptina) en términos de eficacia, seguridad o coste-efectividad.

Saxagliptina es una gliptina más que no supone ninguna ventaja frente a otros antidiabéticos, ni en eficacia ni en coste. La duración de los ensayos no ha permitido establecer su perfil beneficio-riesgo a largo plazo. Metformina+sulfonilurea continúa siendo el tratamiento de elección en la DM cuando se precise terapia combinada con dos fármacos.

PRASUGREL<sup>1,2,4,5,7</sup>

## ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCLUYENDO HEPARINA). B01AC

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Efient®	5 mg 28 comp. recubiertos (57,68 €) 10 mg 28 comp. recubiertos (63,38 €)	Con receta médica y visado de inspección	Co-administrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (p.ej. angina inestable infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [AI/IMSEST] o infarto de miocardio con elevación del segmento ST [IMEST]) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

Prasugrel (PS) es una nueva tienopiridina que actúa inhibiendo la agregación y la actividad plaquetaria. El tratamiento con PS se inicia con una dosis única de carga de 60 mg y se continúa con una dosis de mantenimiento de 5-10 mg. Siempre debe co-administrarse con AAS (dosis de 75 a 325 mg/día).

El ensayo clínico pivotal en el que se ha basado su autorización es el TRITON-TIMI 38, un estudio de 13.608 pacientes, en el que PS demostró ser más eficaz que clopidogrel en la variable combinada primaria (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal) (HR 0,81; IC95%: 0,73-0,90). Desglosando los resultados de la variable combinada, la reducción del IM no mortal, fue la única variable que mostró una reducción del riesgo respecto a clopidogrel. El número de muertes fue similar en ambos grupos, (154 con PS y 155 con clopidogrel), así como el número de ictus. Los pacientes con diabetes y los pacientes con IMEST fueron los más beneficiados del tratamiento con PS.

En el grupo de PS, a pesar de haber excluido a los pacientes con alto riesgo de sangrado, se detectó un incremento del 50% en el riesgo de hemorragia grave y de 4 veces en el riesgo de hemorragia mortal. Adicionalmente, se observó que el riesgo de hemorragia era mayor en pacientes de menos de 60 kg o mayores de 75 años, por lo que la ficha técnica de PS recomienda reducir la dosis en estos casos a 5 mg. Se desconoce si PS mantiene la misma eficacia a esta dosis. La nueva guía de práctica clínica de la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA)<sup>9</sup> sobre el manejo de pacientes con AI/IMSEST recomienda prudencia en su utilización, especialmente en determinados grupos de pacientes en los que este fármaco

ha mostrado una relación beneficio-riesgo desfavorable (mayores de 75 años, aquellos de peso inferior a los 60 kg o pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular de cualquier tipo).

Otros efectos adversos frecuentes como hipertensión, trastornos del metabolismo de los lípidos, cefaleas y dolor de espalda, no presentaron diferencias significativas respecto a clopidogrel. Un problema importante de seguridad detectado en el estudio TRITON-TIMI 38 fue el cáncer de colon que mostró un incremento estadísticamente significativo en los pacientes con PS en comparación con los que recibieron clopidogrel (13 vs 4 pacientes; p= 0,03). Ante este hecho, la FDA ha encargado que se registren los casos de cáncer antes y durante el nuevo ensayo de PS vs clopidogrel (TRILOGY-ACS). Por otra parte, también se han notificado varios casos de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes sometidos a tratamiento con PS (algunos con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a clopidogrel), lo cual ha llevado a modificar la ficha técnica de PS y advertir sobre la posibilidad de sufrir reacciones de hipersensibilidad (angioedema, púrpura trombótica trombocitopénica y trombocitopenia).

Dada la evidencia disponible, PS no parece ofrecer ventajas sobre clopidogrel en beneficios reales, la mayor potencia antiagregante se traduce en mayor incidencia de eventos hemorrágicos. La eficacia superior a clopidogrel es a expensas de reducir el riesgo de IM no fatal pero no ha demostrado efecto sobre la mortalidad global. Presenta menor seguridad y un coste más elevado que clopidogrel, por lo que se debería valorar muy bien su relación beneficio-riesgo en relación a clopidogrel. Las recomendaciones del NICE<sup>10</sup>

son utilizar PS en combinación con AAS en la prevención de eventos atero-trombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo que van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea en las siguientes situaciones: in-

mediatamente después de un IMEST, en pacientes que han tenido una trombosis del stent a pesar de estar en tratamiento con clopidogrel y en pacientes diabéticos. La terapia con PS debe limitarse a 12 meses.

**Prasugrel** ha demostrado superioridad a clopidogrel en la reducción de casos de infarto de miocardio no fatal, pero sin mostrar ventajas en ictus no mortal ni en la mortalidad cardiovascular. Presenta mayor riesgo de hemorragias y neoplasias que clopidogrel. Su uso debería restringirse a pacientes en los que claramente los beneficios superen los riesgos: inmediatamente después de IMEST, tras trombosis del stent en tratamiento con clopidogrel y en pacientes diabéticos.

## CILOSTAZOL<sup>1-3, 5</sup>

### ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS (EXCLUYENDO HEPARINA). B01AC

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Pletal®	100 mg 56 comp. (34,97 €)	Con receta médica	Tratamiento para mejorar la distancia máxima y exenta de dolor que pueden caminar pacientes que padecen de claudicación intermitente, que no padecen de dolor en estado de reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio II de la clasificación de Fontaine de enfermedad arterial periférica).
Ekistol®	100 mg 56 comp. (34,97 €)		

Cilostazol (CL) es un vasodilatador y antiagregante plaquetario que ha sido autorizado para mejorar la sintomatología de la claudicación intermitente. El tratamiento de esta patología se basa en la realización de ejercicio físico para prevenir los eventos cardiovasculares y mejorar los síntomas, junto con la administración de antiagregantes. Los fármacos como pentoxifilina, naftidrofuro y buflomedilo, utilizados para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente, son de eficacia controvertida y raramente aportan beneficios.

En los ensayos clínicos realizados con CL, la variable principal de eficacia fue la distancia máxima caminada en una cinta. En la mayoría de los ensayos se excluyeron a los pacientes que tomaban antiagregantes, lo cual en la práctica clínica, no se ajusta al perfil de pacientes a los que se dirige el fármaco. En comparación con placebo, CL incrementó significativamente la máxima distancia caminada y la distancia caminada hasta la aparición de dolor (variable secundaria). En comparación con pentoxifilina, los resultados son controvertidos; se dispone de un ensayo publicado en el que CL fue superior a pentoxifilina en la máxima distancia caminada. En este estudio hubo muchos abandonos, lo que debilita

la evidencia de estos resultados. Además, se comprobó que apenas 6 semanas después de finalizar el tratamiento con CL, los pacientes perdieron el 50% de la mejoría conseguida con el tratamiento. En otros dos ensayos no publicados, ni CL ni pentoxifilina fueron estadísticamente más eficaces que placebo.

Los efectos adversos más frecuentes de CL son cefalea y diarrea; a nivel cardiovascular palpitaciones, taquicardia, angina de pecho y arritmias. Recientemente se ha publicado una alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>11</sup> que asocia CL con reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico. Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de reacciones adversas y prestar especial atención a las potenciales interacciones con otros medicamentos. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) llevará a cabo la revisión de todos los datos disponibles acerca del beneficio y los riesgos potenciales de este medicamento. CL además de presentar numerosas contraindicaciones e interacciones relevantes, tiene un coste superior al resto de alternativas. Se recomienda valorar otras opciones para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente.

**Cilostazol** es un nuevo fármaco que se suma al arsenal terapéutico de tratamientos sintomáticos de la claudicación intermitente. No ha demostrado ventajas adicionales de eficacia y presenta problemas de seguridad de tipo cardiovascular y hemorrágico.

## DRONEDARONA<sup>1, 3, 5, 8, 12, 13</sup>

### ANTIARRÍTMICOS, CLASE III. C01BD

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Multaq®	400 mg 60 comp. recubiertos (104,90 €)	Con receta médica	Prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen fibrilación auricular no permanente.

Dronedaron (DRO) es un nuevo antiarrítmico oral, de estructura similar a amiodarona, que ha demostrado ser superior a placebo pero inferior a amiodarona en prevenir la recurrencia de fibrilación auricular. No hay ningún ensayo comparativo con otros fármacos que analice variables de morbimortalidad. El único estudio de este tipo fue realizado frente a placebo; DRO se mostró superior en la variable principal combinada de incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa.

La eficacia de DRO en pacientes con insuficiencia cardíaca se evaluó en un ensayo clínico frente a placebo (ANDROMEDA), que fue interrumpido prematuramente al observarse más muertes y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el grupo de DRO. De ahí, que este fármaco esté contraindicado en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo con

clase funcional III y IV de la NYHA (New York Heart Association).

La molécula de DRO ha sido promocionada como menos tóxica (no contiene yodo y es menos lipófila) que amiodarona. En comparación con ésta, DRO presentó menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas y mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo que valoren aspectos como la toxicidad pulmonar. La utilización de DRO en la práctica clínica se ha asociado con alteraciones hepáticas, que en dos casos han finalizado en trasplante hepático. La AEMPS<sup>14</sup> ha emitido una alerta al respecto y recomienda la monitorización de la función hepática antes y durante el tratamiento con DRO. Tras la aparición de esta alerta, la seguridad de DRO ha quedado cuestionada.

El tratamiento con DRO tiene un coste 18 veces superior al de amiodarona.

**Dronedaron** es un nuevo antiarrítmico que ha demostrado menor eficacia que amiodarona en la prevención de recurrencias de FA, un mayor coste y un perfil de seguridad en entredicho tras la alerta surgida. Su uso debería quedar restringido a pacientes intolerantes a amiodarona y que no dispongan de mejores alternativas terapéuticas.

RANOLAZINA<sup>1, 3, 5, 7</sup>

## OTROS PREPARADOS PARA TERAPIA CARDIACA, SOLOS. C01EB

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Ranexa®	375 mg 60 comp. de liberación modificada (77,27 €) 500 mg 60 comp. de liberación modificada (77,27 €) 750 mg 60 comp. de liberación modificada (77,27 €)	Con receta médica	Como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio).

Ranolazina (RZ) es un nuevo fármaco que ha sido autorizado como tratamiento complementario sintomático en pacientes con angina de pecho mal controlada con las terapias de primera línea. Su mecanismo de acción es no vedoso y poco conocido.

En la mayoría de los ensayos realizados con RZ la dosis utilizada ha sido 1 g/12h, sin embargo, la dosis máxima autorizada es 700 mg/12 h. El estudio CARISA es el único que responde a la indicación del fármaco en terapia combinada y a las dosis autorizadas. Presenta algunas limitaciones como las bajas dosis de antianginosos utilizadas en el tratamiento de base y la dudosa relevancia clínica obtenida con RZ en la duración del ejercicio (24 segundos sobre una situación basal de 7 minutos). En otro estudio (ERICA) RZ mostró un modesto beneficio en reducir la frecuencia de angina (3,3 episodios semanales con placebo respecto de 2,9 con RZ,  $p=0,028$ ). En el estudio MERLIN-TIMI 36, el estudio más importante que mide variables de morbimortalidad cardiovascular, RZ no redujo significativamente la variable principal combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e isquemia recurrente. No hay ensayos disponibles que investiguen la eficacia de RZ en pacientes que sean intolerantes a las terapias antianginosas.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron mareos, náuseas y vómitos. RZ tiene un elevado potencial para interactuar con fármacos utilizados en la enfermedad cardiovascular, hay evidencias de que alarga el intervalo QT y de que produce interacciones de tipo farmacocinético. Está contraindicada en insuficiencia renal grave ( $Cl < 30$  ml/min), insuficiencia hepática moderada o grave y en administración concomitante con inhibidores potentes y/o antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III distintos de la amiodarona. Se recomienda estar alerta cuando se inicie un tratamiento con RZ. Ante las posibles interacciones, el paciente debe informar al médico sobre todos los medicamentos que toma. Además, la EMA obliga a que en cada envase del medicamento se introduzca una tarjeta de alerta para el paciente que resume información sobre la seguridad del medicamento.

En el tratamiento de la angina estable la primera elección son los betabloqueantes, si la monoterapia no controla los síntomas se combina con antagonistas del calcio (diltiazem o verapamilo preferentemente) y/o nitratos. El papel de RZ en la angina permanece incierto. Dada su modesta eficacia terapéutica y su desfavorable perfil de seguridad, se recomienda agotar todas las opciones terapéuticas descritas antes de iniciar el tratamiento con RZ.

La escasa evidencia de eficacia de ranolazina y su elevado perfil de interacciones no aportan un beneficio relevante a las terapias instauradas para el tratamiento de la angina estable.

ENALAPRIL/LERCANIDIPINO<sup>1, 4, 5</sup> IECA CON BLOQUEANTES DE CANALES DE CALCIO. C09BB

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Zanipress®	10/10 mg 28 comp. recubiertos (18,50 €) 20/10 mg 28 comp. recubiertos (18,73 €)	Con receta médica	Tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada con enalapril 20 mg o lercanidipino 10 mg en monoterapia.
Coripren®	20/10 mg 28 comp. recubiertos (18,73 €)		
Lercapress®	10/10 mg 28 comp. recubiertos (18,50 €) 20/10 mg 28 comp. recubiertos (18,73 €)		

Enalapril/lercanidipino (EN/LE) es una combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y un antagonista del calcio utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA).

Los estudios realizados han mostrado un efecto hipotensor aditivo respecto a placebo y a la monoterapia de cada principio activo. La asociación EN/LE también ha demostrado no inferioridad frente a enalapril/hidroclorotiazida en un ensayo de validez externa cuestionada y con criterios de inclusión muy restringidos. No existen estudios que evalúen la eficacia de EN/LE en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA.

Las reacciones adversas son similares a las observadas con cada componente por separado; las más frecuentes son: cefaleas, vértigos, rubefacción, tos y edema periférico. La combinación de lercanidipino con inhibidores del CYP3A4 está contraindicada.

En el tratamiento de la hipertensión muchos pacientes requieren más de un antihipertensivo para lograr un adecuado control de la presión arterial. Entre las asociaciones posibles como tratamiento de primera elección la más recomendada es IECA + diurético tiazídico (hidroclorotiazida), de menor coste y mayor experiencia de uso. La asociación IECA+antagonista del calcio también está recomendada; el amlodipino dispone de mayor evidencia que lercanidipino.

La información disponible sobre eficacia y seguridad de enalapril/lercanidipino es limitada. Para aquellos pacientes que requieren una asociación de antihipertensivos, se recomienda IECA+diurético; aunque como alternativa se podría utilizar IECA+antagonista de calcio, considerando al amlodipino de elección, según indican las guías de práctica clínica.

ROSUVASTATINA<sup>1-5, 15</sup>

## HIPOLIPEMIANTE: INHIBIDORES DE LA HMG COA REDUCTASA. C10AA

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Crestor®	5 mg 28 comp. (18,90 €) 10 mg 28 comp. (25,95 €) 20 mg 28 comp. (38,92 €)	Con receta médica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de la hipercolesterolemia: adultos, adolescentes y niños de edad <math>\geq 10</math> años con hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos no ha sido adecuada. Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes o si dichos tratamientos no son apropiados.</li> <li>- Prevención de eventos cardiovasculares mayores: pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.</li> </ul>
Provisacor®	5 mg 28 comp. recubiertos (18,90 €) 10 mg 28 comp. recubiertos (25,95 €) 20 mg 28 comp. recubiertos (38,92 €)		

Rosuvastatina (RS) es la sexta estatina que actualmente está autorizada en España. Varios estudios han demostrado que tiene una gran potencia para bajar los niveles de colesterol LDL, sin embargo y a pesar de llevar comercializada desde 2003 en EEUU, todavía no hay ensayos que hayan analizado variables de morbimortalidad en pacientes hipercolesterolémicos.

El estudio más importante (17.802 pacientes) que ha evaluado la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes considerados de alto riesgo fue el estudio Júpiter. Este estudio ha sido criticado por los criterios de inclusión, pacientes –aparentemente sanos- con niveles normales de colesterol LDL (<130 mg/dl) pero con cifras elevadas de proteína C reactiva (PCR  $\geq 2$  mg/l). La utilización de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular ha sido cuestionada, dado su escaso valor predictivo. El estudio Júpiter, de una duración prevista de 4 años, fue suspendido tras 1,9 años al observarse que RS (20 mg/día) producía un efecto protector cardiovascular estadísticamente significativo frente a placebo. Pese a haber recibido muchas críticas respecto a su interrupción prematura, problemas metodológicos y su significación clínica, la indicación en prevención primaria en pacientes normocolesterolémicos de alto riesgo, se ha establecido en base a un análisis post-hoc de este estudio. Esta indicación no contempla los criterios de inclusión del propio estudio (PCR  $\geq 2$  mg/l).

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos fueron dosis-dependiente y similares a las de otras estatinas: cefaleas, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia y astenia. El uso de RS se ha asociado con diabetes en mayor medida que otras estatinas<sup>16</sup>. En el estudio Júpiter se notificó una tasa significativamente mayor de diabetes recién diagnosticada en el grupo de RS en comparación con placebo (3,0% vs 2,4% respectivamente,  $p = 0,01$ ), así como un aumento significativo de la hemoglobina glicosilada. Estos hallazgos llevaron a las agencias reguladoras de medicamentos a revisar los datos existentes y obligaron a incorporar en su ficha técnica la advertencia de que en los pacientes pre-diabéticos (glucemia en ayunas: 5,6-6,9 mmol/l) tratados con RS se podría desarrollar diabetes mellitus. RS es una nueva estatina en España, pero que consta de bastante experiencia de uso en otros países y de estudios post-autorización que la han asociado con una incidencia superior de rabdomiolisis, miopatía y toxicidad renal respecto a otras estatinas<sup>17</sup>.

RS está contraindicada en enfermedad hepática activa, insuficiencia renal grave, miopatía, embarazo y lactancia. La dosis de 40 mg debe prescribirse con precaución. No inhibe ni induce los enzimas de citocromo P450. Tiene un coste 4-5 veces superior a simvastatina.

Las estatinas no son inocuas y su toxicidad está directamente relacionada con su potencia y dosis administrada. Rosuvastatina es más potente que otras estatinas, pero también más tóxica. Se desconoce el beneficio en la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos. Simvastatina sigue siendo la estatina más eficiente y con más evidencia.

ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIRANT<sup>1, 2, 5</sup>

## HIPOLIPEMIANTE: ÁC. NICOTÍNICO Y DERIVADOS. C10AD

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Tredaptive®	1.000 mg/20 mg 28 comp. liberación modificada (25,79 €) 1.000 mg/20 mg 56 comp. liberación modificada (51,58 €)	Con receta médica	Tratamiento de la dislipemia combinada mixta y la hipercolesterolemia primaria.

El ácido nicotínico (AN) es un hipolipemiente disponible en nuestro país como principio activo para elaborar fórmulas magistrales. Su modesta eficacia junto con la producción de frecuentes efectos adversos, como la vasodilatación, han limitado su utilización. Ahora con la asociación de laropirant (L), un antagonista de la prostaglandina D2 se pretende disminuir este efecto adverso y potenciar su utilización.

La nueva combinación de AN/L se debe utilizar asociada a estatinas, en aquellos casos en los que éstas no pueden controlar los niveles de colesterol. Su uso en monoterapia solo estaría indicado cuando las estatinas están contraindicadas o no son bien toleradas.

AN/L en monoterapia ha demostrado eficacia a corto plazo en la reducción de las concentraciones de LDLc respecto a placebo. No se dispone de datos comparativos frente a estatinas. En asociación con estatinas mostró una reducción de LDLc superior a las monoterapias con AN/L y con simvastatina (dosis 10, 20 y 40 mg). No se han realizado estudios comparativos con estatinas a dosis altas y no se sabe

si el efecto de añadir AN/L a una estatina es superior a subir la dosis de la misma.

Los sofocos inducidos por AN son mediados principalmente por la liberación de la prostaglandina D2, la asociación de L ha logrado reducir este efecto aunque todavía sigue siendo notable. Según un análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos se produjeron sofocos relacionados con el tratamiento en el 12,3% de los pacientes que recibieron AN/L. El porcentaje de retirada por síntomas relacionado con los sofocos (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo) fue de 7,2%, 16,6% y 0,4% para AN/L, AN o placebo/simvastatina, respectivamente. También se ha descrito incremento de las transaminasas y de la creatina quinasa. Se desconoce la seguridad a largo plazo de esta asociación.

No se dispone de datos que demuestren la eficacia preventiva en términos de mortalidad y accidentes cardiovasculares. Tampoco se dispone de estudios comparativos con otros tratamientos hipolipemiantes de referencia, ni frente a dosis altas de estatinas, y además, la FDA ha rechazado su comercialización.

La asociación ácido nicotínico/laropirant no aporta ninguna ventaja en el tratamiento de las dislipemias y dispone de menos evidencia sobre eficacia y seguridad a largo plazo que los ya existentes. No se ha valorado la eficacia frente a otros tratamientos de referencia ni frente a dosis altas de estatinas. Sus efectos adversos son más frecuentes que los de las estatinas.

**BAZEDOXIFENO** <sup>1, 2, 5</sup>

**MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS. G03XC**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Conbriza®	20 mg 28 comp. recubiertos (34,41 €)	Con receta médica	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas.

Bazedoxifeno (BZ) es un nuevo fármaco modulador selectivo de receptores estrogénicos que ha sido autorizado a raíz de un ensayo clínico realizado en mujeres postmenopáusicas (n=7.492) que cumplían criterios de osteoporosis densitométrica o tenían un antecedente de fractura vertebral asintomática confirmada por radiografía (56%). Este estudio de 3 años de seguimiento compara BZ (20 mg y 40 mg) frente a placebo y frente a raloxifeno, en mujeres que recibieran diariamente calcio y vitamina D. BZ fue más eficaz que placebo y no inferior a raloxifeno en reducir la incidencia de fracturas vertebrales no sintomáticas (fracturas de poca importancia clínica que fueron diagnosticadas por métodos radiológicos morfométricos de dudosa precisión). En fracturas vertebrales clínicas y en fracturas no vertebrales no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados.

Los efectos adversos más frecuentes fueron sofocos y espasmos musculares. En todos los grupos de tratamiento, tanto con BZ como con raloxifeno, se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos tromboembó-

licos venosos graves, de vasodilatación, de calambres musculares y de hipercolesterolemia. La EMA considera que se debe realizar un seguimiento postautorización de BZ para obtener más información sobre su seguridad.

En el tratamiento de la osteoporosis ninguna opción terapéutica presenta eficacia clínica relevante. Algunos tratamientos utilizados pueden incrementar ligeramente la masa ósea y disminuir parcialmente la tasa de fracturas, pero no eliminan el riesgo de las mismas. Los bisfosfonatos son considerados la mejor opción terapéutica, aunque sus beneficios son muy modestos. El alendronato es el fármaco que consta de mayor evidencia y experiencia de uso y es recomendado por el NICE como el tratamiento de primera línea. BZ no ha sido comparado con ningún bisfosfonato. Frente a raloxifeno, considerado por el NICE como tratamiento de tercera línea en prevención secundaria y no recomendado en prevención primaria<sup>18-19</sup>, no aporta ninguna ventaja. Para la prevención de fracturas se recomienda ejercicio regular, aporte suficiente de calcio y vitamina D y exposición adecuada al sol.

Bazedoxifeno no aporta ventajas frente a otros tratamientos de la osteoporosis. No ha demostrado reducir la incidencia de fracturas no vertebrales ni de cadera que son las de mayor impacto económico y social. Su seguridad no está bien establecida.

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

CALIFICACION	DEFINICIÓN	EVALUACIÓN COMITE MIXTO	EVALUACION OTROS CENTROS DE INFORMACION
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.	
1	No supone un avanceterapéutico	La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.	prasugrel
2	Aporta en situaciones concretas	La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.	
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.	

**Bibliografía**

- Evaluación de Nuevos Medicamentos en España. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). Saxagliptina, prasugrel, cilostazol, dronedarona, ranolazina, enalapril/lercanidipino, rosuvastatina, ácido nicotínico/laropirant, bazedoxifeno. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medimento/es\\_nme/nuevo\\_medimento\\_examen.html](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/es_nme/nuevo_medimento_examen.html)
- Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla-La Mancha. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Saxagliptina, prasugrel, cilostazol, rosuvastatina, ácido nicotínico/laropirant, bazedoxifeno. 2010-2011.
- Regional Drugs and Therapeutics Centre (RDTC). Saxagliptin, cilostazol, dronedarone, ranolazin, rosuvastatin. New Drug Evaluation. 2003-09-10. Disponible en: [http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New\\_drug\\_eva/new\\_drug\\_eva.php](http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New_drug_eva/new_drug_eva.php)
- Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR). National Prescribing Service. Prasugrel, enalapril-lercanidipine, rosuvastatin. Disponible en: [http://www.nps.org.au/health\\_professionals/publications/nps\\_radar/view\\_radar\\_articles\\_by\\_active\\_ingredient#S](http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/view_radar_articles_by_active_ingredient#S)
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment reports for saxagliptin, prasugrel, cilostazol, dronedarone, ranolazin, enalapril/lercanidipine, nicotinic acid/laropirant, rosuvastatin, bazedoxifen. 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=WC0001ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0001ac058001d125)
- Nuevos principios activos: revisión 2010. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011. V 35; Nº 1.
- Nuevos principios activos: revisión 2009. IT del Sistema Nacional de Salud. 2010. V 34; Nº 1.
- Nuevos principios activos. IT del Sistema Nacional de Salud. 2010. V 34; Nº4.
- RS Wright, JL Anderson, C D, Adams, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline). Journal of the American College of Cardiology 2011;V 57;18.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12324/45849/45849.pdf>
- AEMPS. Cilostazol (ekistol®, pletal®): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/09-2011\\_NI\\_MUH.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/09-2011_NI_MUH.htm)
- Sacylme 2011; Nº2. Dronedarona. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/farmacia/uso-racional-medimento/publicaciones-farmacia/sacylme>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dronedarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 197. 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13115/50469/50469.pdf> Acceso [28/2/2010].
- AEMPS. Dronedarona (Multaq®): riesgo de alteraciones hepáticas. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011\\_NI\\_MUH.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm)
- Nuevos principios activos. IT del Sistema Nacional de Salud. 2009. V 33; Nº4
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.
- Ojo de Markov 2011; Nº22. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/farmacia/uso-racional-medimento/publicaciones-farmacia/ojo-markov>
- Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11748/47177/47177.pdf>



**Comité de Redacción:** Belén Calabozo Freile, Rocío de Pablos de la Calle, Cristina Larrea Prieto, Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz  
**Comité Editorial:** Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales.

