

# Novedades terapéuticas 2008-2009

## Sumario

Ramipril/Hidroclorotiazida, Atomoxetina, Exenatida, Glimepirida/Rosiglitazona, Sitagliptina, Vildagliptina, Dabigatrán, Aliskiren, Ivabradina, Retapamulina, Fesoterodina, Hidromorfona, Paliperidona

## Presentación

El registro de un nuevo medicamento, de acuerdo con la normativa nacional y europea, garantiza la calidad, seguridad y eficacia del medicamento valorando la relación beneficio/riesgo. Esto no significa que el nuevo fármaco sea superior, ni siquiera equivalente a los medicamentos existentes en ese momento en el mercado. Tampoco supone que se considere una aportación relevante en la clínica, que el fármaco sea coste efectivo ni que su perfil de seguridad esté definitivamente establecido.

Todos los años se comercializan en nuestro país nuevos medicamentos. La incorporación de estos fármacos a la prescripción habitual se ve influenciada, en gran parte, por el grado de riesgo percibido sobre el medicamento y por las estrategias de marketing de los laboratorios farmacéuticos.

Ante esta situación, el médico tiene un papel activo en la valoración de la idoneidad, la seguridad o las ventajas del nuevo fármaco frente a los ya conocidos y utilizados. Esta tarea puede ser difícil, pues los medicamentos llegan al mercado antes de que el médico pueda disponer de información independiente más allá de la ficha técnica.

En general, se consideran principios activos nuevos los

medicamentos con menos de 5 años en el mercado<sup>1</sup>.

La clasificación de las novedades se basa en la valoración realizada por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM), que está compuesto actualmente por los comités de evaluación de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco, y tiene como principal objetivo evaluar, en base a las evidencias disponibles, la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos en relación con las alternativas terapéuticas existentes. Este Comité establece el grado de aportación terapéutica de un nuevo medicamento en función de los criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste, y posteriormente, mediante un algoritmo de decisión, asigna una calificación que consta de cinco categorías (Ver Tabla 1)<sup>2</sup>.

A continuación se recoge información y valoración de los medicamentos comercializados recientemente (años 2008 y 2009) con objeto de contribuir a la formación del juicio clínico del médico y servir de apoyo en la toma de decisiones. Se trata de una revisión basada en fuentes secundarias, básicamente las proporcionadas por centros de información de medicamentos oficiales nacionales e internacionales.

## Resumen

- **Ramipril /Hidroclorotiazida:** combinación de dos antihipertensivos. Eficaz en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo cardiovascular, demostrada mediante ensayos de calidad.
- **Atomoxetina:** fármaco no anfetamínico indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con diferente perfil de seguridad y precauciones que metilfenidato y con una eficacia aparentemente similar.
- **Exenatida:** antidiabético de administración subcutánea. Alternativa a insulina en terapia combinada con ADOs. Produce reducción de peso. Tan eficaz como insulina en el control de la HbA<sub>1c</sub>. Su uso se ha asociado a pancreatitis graves, algunas de ellas mortales.
- **Glimepirida/rosiglitazona:** asociación de antidiabéticos, con todos los problemas de seguridad que tienen las glitazonas sin superar en eficacia a la combinación de elección metformina + sulfonilureas.
- **Sitagliptina:** antidiabético con un nuevo mecanismo de acción. Eficaz en terapia combinada en la reducción de HbA<sub>1c</sub>. No está establecida la seguridad a largo plazo.
- **Vildagliptina:** antidiabético con un nuevo mecanismo de acción. Eficaz en terapia combinada en la reducción de HbA<sub>1c</sub>. Está sin establecer la seguridad a largo plazo.
- **Dabigatrán:** anticoagulante oral que no precisa monitorización. Alternativa oral a las heparinas tras cirugía de reemplazo de cadera y rodilla.
- **Aliskiren:** antihipertensivo con un nuevo mecanismo de acción. No ha demostrado eficacia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular.
- **Ivabradina:** anti-anginoso. No ha demostrado ser superior en eficacia a otras alternativas frente a la prevención del IAM, muerte o eliminación de las crisis de angor.
- **Retapamulina:** antibiótico tópico que no presenta ventajas adicionales en eficacia ni en seguridad respecto al ácido fusídico y resulta más caro.
- **Fesoterodina:** anticolinérgico que tras su administración oral origina el mismo metabolito activo que tolterodina.
- **Hidromorfona:** opioide de liberación controlada, con un coste superior a la morfina y con un perfil de seguridad y eficacia superponible a ésta.
- **Paliperidona:** antipsicótico. Es el principal metabolito activo de risperidona, con los mismos problemas de seguridad que ésta, pero sin ventajas en la eficacia y con un mayor coste.

## Modesta mejora terapéutica

(Calificación 3): La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.

### RAMIPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA<sup>3</sup> INHIBIDORES DE LA ECA Y DIURÉTICOS

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Ramipril/Hidroclorotiazida TecniGen®	2,5/12,5 mg 28 comp (4,95€) 5/25 mg 28 comp (9,88€)	Con receta médica	Tratamiento de la hipertensión esencial. La combinación a dosis fija de ramipril/hidroclorotiazida (RA/HC) está indicada en pacientes cuya presión arterial no se puede controlar de forma adecuada con ramipril o con hidroclorotiazida solo.

Los diuréticos tiazídicos son los antihipertensivos de primera elección y se recomienda que, siempre que sea posible, formen parte de cualquier asociación de antihipertensivos. Ramipril es un IECA que, mediante ensayos de gran calidad, ha demostrado eficacia en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con elevado riesgo cardiovascular (HOPE), insuficiencia cardiaca (AIRE) o con diabetes añadida (Micro-hope). A dosis fija, la asociación RA/HC ha resultado eficaz en la reducción de las cifras de presión

arterial en comparación a sus componentes en monoterapia.

Aunque no se dispone de estudios comparativos de RA/HC frente a asociaciones similares, contiene dos antihipertensivos considerados de primera elección en ciertos casos, que han mostrado –por separado– reducir la morbi-mortalidad asociada a la hipertensión arterial (HTA).

El coste de la asociación RA/HC es inferior al de asociaciones similares e incluso ligeramente inferior al de sus principios activos en monoterapia.

Ramipril/Hidroclorotiazida es una asociación segura cuyos componentes han demostrado eficacia en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular, que puede ser de utilidad en pacientes con HTA cuando se precisen ambos antihipertensivos para controlar adecuadamente la presión arterial.

## Aporta en situaciones concretas

(Categoría 2): La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

### ATOMOXETINA<sup>3-9</sup> PSICOESTIMULANTES Y NEUROTRÓPICOS

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Strattera®	10 mg 7 caps (30,36€) 10 mg 28 caps (121,45€) 18 mg 7 caps (30,36€) 18 mg 28 caps (121,45€) 25 mg 7 caps (30,36€) 25 mg 28 caps (121,45€) 40 mg 7 caps (30,36€) 40 mg 28 caps (121,45€) 60 mg 28 caps (121,45€)	Con receta médica y visado de inspección	Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento. Este se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios de DSM-IV o las directrices incluidas en CIE-10.

Atomoxetina (ATX) es un inhibidor potente de la recaptación de noradrenalina; no actúa directamente sobre los transportadores de serotonina o dopamina. No es un fármaco psico-estimulante ni un derivado anfetamínico como metilfenidato, único fármaco comercializado en España con la misma indicación.

La eficacia se ha medido como mejora en la puntuación de las escalas de valoración utilizadas habitualmente para diagnosticar el TDAH. ATX ha demostrado eficacia frente a placebo, pero no ha resultado ser superior a metilfenidato y los estudios comparativos frente a éste presentan, además, importan-

tes problemas metodológicos.

Se han encontrado reacciones adversas potencialmente graves como daño hepático, ideación suicida, prolongación del intervalo QT y convulsiones. Su uso está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y en las dos semanas siguientes a la interrupción de los mismos. Tampoco debe utilizarse en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. No parece presentar potencial de abuso.

ATX sería la alternativa a metilfenidato en pacientes diagnosticados con TDAH con tics y en aquellos que no puedan tomar derivados anfetamínicos.

Los datos clínicos parecen indicar que atomoxetina y metilfenidato son igualmente efectivos para controlar los síntomas de TDAH. Atomoxetina no presenta un perfil mejor respecto a los efectos secundarios, su experiencia de uso es más limitada y puede ser de interés para pacientes con contraindicación a las anfetaminas (metilfenidato).

**No supone un avance terapéutico (Categoría 1):** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

## EXENATIDA <sup>5,7,8,10</sup> HIPOGLUCEMIANTES ORALES (OTROS)

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Byetta®	5 mcg 1 pluma precargada (112,40€) 10 mcg 1 pluma precargada (133,47€)	Con receta médica y visado de inspección	Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en combinación con metformina (MET) y/o sulfonilureas (SU) en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

Exenatida (EX) es un antidiabético con actividad incretin-mimética. Las incretinas se secretan de forma natural como respuesta a la ingesta de comida y actúan sobre las células beta del páncreas potenciando la secreción de insulina. Además, EX inhibe la liberación de glucagón, enlentece el vaciado gástrico y provoca saciedad. Se administra asociada por vía subcutánea dos veces al día y al menos 1 hora antes de las comidas.

EX ha demostrado ser más eficaz que placebo en la reducción de la glucemia en ayunas y en la HbA<sub>1c</sub>, con reducción media de esta última del 1%. Frente a insulina, se han realizado estudios comparativos de no inferioridad vs mezcla aspart-NPH y glargina, y se demostró la no inferioridad de la EX, y se observó una reducción de HbA<sub>1c</sub> en ambos grupos alrededor del 1%. EX se ha asociado con una reducción de peso significativa (2 kg en un año y 5 kg en dos años).

Los efectos adversos digestivos son frecuentes (náuseas 50%, vómitos 12-14% y diarrea 9-17%) y en un 9% de los pacientes se observó abandono del tratamiento. Se ha asociado con casos aislados, pero graves, de pancreatitis, algunos de ellos mortales. Puede producir una incidencia de hipoglucemias totales similar a insulina, pero menor incidencia de hipoglucemias nocturnas. La asociación de EX con SU aumenta la frecuencia de hipoglucemias.

Se consideran las siguientes limitaciones para el uso de EX: existe poca experiencia de uso en pacientes con IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, en < 18 años y en > 75 años; no existen comparaciones directas con antidiabéticos orales; la administración requiere pincharse dos veces al día; se debe conservar en nevera; su perfil de seguridad es incierto y el coste resulta 3-5 veces superior a la insulina.

Exenatida puede ofrecer algunas ventajas respecto a insulina debido a las mayores reducciones de pérdida de peso. Sin embargo, la seguridad a largo plazo y los efectos en la morbi-mortalidad aún no han sido establecidos.

## GLIMEPIRIDA/ROSIGLITAZONA <sup>3,4,6</sup> HIPOGLUCEMIANTES ORALES, COMBINACIONES

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Avaglim®	4mg/4mg 28 comprimidos (44,04€) 4mg/8mg 28 comprimidos (62,77€)	Con receta médica y visado de inspección médica	Tratamiento de pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con la dosis óptima de SU en monoterapia, y para los que el tratamiento con MET es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia.

Glimepirida (GL) es una SU que estimula la liberación de insulina por las células beta-pancreáticas y mejora la sensibilidad a insulina en tejidos periféricos. Rosiglitazona es una glitazona que actúa como agonista selectivo del receptor gamma peroxisoma-proliferador-activado (PPAR-γ) reduciendo la glucemia y disminuyendo la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos.

Sólo se dispone de un ensayo clínico realizado con la combinación, en el que se demostró mayor eficacia sobre el control glucémico frente a sus componentes en monoterapia. No se valoró el efecto de dicha asociación sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

Los efectos adversos de la asociación son similares a los observados con

los componentes en monoterapia, excepto la incidencia de hipoglucemias que resultó ser inferior con rosiglitazona en monoterapia. Sin embargo, el tratamiento con rosiglitazona se asocia con un aumento de acontecimientos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, isquemia cardíaca, edemas,...) y, en mujeres, con la aparición de fracturas.

No se recomienda el uso de rosiglitazona en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica, estando contraindicada en pacientes con síndrome coronario agudo. Se debe extremar la precaución cuando se utiliza una glitazona (en concreto rosiglitazona), en pacientes que presentan riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

La asociación de glimepirida y rosiglitazona no supone un avance terapéutico para el tratamiento de los pacientes con DM2, dado que no se han encontrado ventajas en términos de eficacia ni de seguridad frente a las alternativas disponibles.

## SITAGLIPTINA <sup>4,6,7,9,11,18</sup> HIPOGLUCEMIANTES ORALES (INHIBIDORES DE DPP-4)

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Januvia®	100 mg 28 comp (55,95€) 100 mg 56 comp (111,90€)	Con receta médica	Tratamiento de pacientes con DM2 no controlados adecuadamente con la dosis óptima de SU en monoterapia, y para los que el tratamiento con MET es inadecuado por existir contraindicación o intolerancia. En pacientes con DM2 para mejorar el control glucémico en combinación con : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>MET</u>, en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de MET sola, no logren un control glucémico adecuado;</li> <li>- <u>una SU</u>, en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una SU sola, no logren un control glucémico adecuado y cuando la MET no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;</li> <li>- <u>SU+MET</u>, en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos agentes, no logren un control glucémico adecuado;</li> <li>- <u>con un agonista PPAR-γ (glitazonas)</u> en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR-γ solo, no logren un control glucémico adecuado</li> </ul>
Xelevia®	100 mg 28 comp (55,95€) 100 mg 56 comp (111,90€)		
Tesavel®	100 mg 28 comp (55,95€) 100 mg 56 comp (111,90€)		

Sitagliptina (S) es un antidiabético oral (ADO) que inhibe el enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), provocando un aumento de la síntesis de insulina y una disminución de la secreción de glucagón.

La eficacia de la combinación S+MET se comparó con la combinación glipezida+MET en un único estudio. S+MET demostró no ser inferior al comparador activo en el cambio de HbA<sub>1c</sub> respecto a los valores basales, aunque el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por falta de eficacia fue mayor en el grupo de S+MET.

La adición de S a MET+glimepirida consigue una reducción adicional que no llega al 1% en la HbA<sub>1c</sub> respecto al valor inicial.

Se considera un fármaco bien tolerado. En el único estudio que se realizó con comparador activo, se observó una menor incidencia de hipoglucemias totales y un mejor control del peso en los pacientes tratados con S respecto a glipezida.

La experiencia de uso es limitada, tanto en la duración del tratamiento como en el número de pacientes. Se precisan estudios a largo plazo para valorar sus posibles efectos sobre el sistema inmunitario como consecuencia de la inhibición de la enzima DPP-4.

El coste del tratamiento de la DM2 con las asociaciones S+MET o S+ glitazona es de 9 y 18 veces superior respectivamente al coste del tratamiento combinado de primera elección en la actualidad (MET+SU).

La escasa experiencia de uso de [sitagliptina](#), la falta de estudios que demuestren beneficios respecto a otros antidiabéticos orales y su elevado coste, son los motivos que justifican seguir recomendando metformina sola o en asociación con una sulfonilurea como tratamiento de elección para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2.

## VILDAGLIPTINA <sup>3,6-8,12</sup> HIPOGLUCEMIANTES ORALES (INHIBIDORES DE DPP-4)

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Galvus®	50 mg 28 comp (34,97€) 50 mg 56 comp (55,95€)	Con receta médica	Tratamiento de la DM2 como terapia dual en combinación con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>MET</u>, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia;</li> <li>- <u>una SU</u>, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada de una SU y para los que la MET no es adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia;</li> <li>- <u>una tiazolidindiona</u>, en pacientes con un control glucémico insuficiente y para los que es adecuado el uso de una tiazolidindiona.</li> </ul>

Vildagliptina (VI) es un ADO que inhibe el enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), provocando un aumento de la síntesis de insulina y una disminución de la secreción de glucagón.

La asociación VI+MET no se ha comparado con SU+MET que es actualmente la terapia combinada de ADOs de primera elección. El tratamiento combinado VI+MET demostró no ser inferior a la combinación de pioglitazona+MET en la reducción del nivel de HbA<sub>1c</sub>.

Las reacciones adversas más frecuentes en terapia combinada VI+glitazona son: temblor, cefalea, mareos y astenia. Cuando se asocia pioglitazona es

frecuente el aumento de peso y el edema periférico. La incidencia de hipoglucemias aumenta cuando VI se asocia a SU y, en estos casos, se requiere un ajuste de la dosis.

Es necesaria la monitorización periódica de enzimas hepáticas por sus posibles efectos hepatotóxicos. La seguridad cardiovascular plantea dudas por su efecto sobre la conducción cardíaca. No se recomienda en insuficiencia cardíaca III/IV, y debe extremarse la precaución cuando se utiliza en combinación con glitazonas. Se precisan estudios a largo plazo para valorar sus posibles efectos en el sistema inmunitario como consecuencia de la inhibición de la enzima DPP-4.

La utilidad terapéutica de [vildagliptina](#) es limitada debido a la falta de estudios comparativos con la terapia de elección, los efectos adversos asociados y la ausencia de datos de seguridad a largo plazo. Metformina y/o sulfonilureas sigue siendo el tratamiento de elección recomendado en la DM2 cuando se precise terapia combinada con dos fármacos.

**DABIGATRAN** <sup>5,8,11-13,18</sup> **ANTITROMBÓTICOS (OTROS)**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Pradaxa ®	75 mg 10 caps (27,63€) 75 mg 30 caps (82,89€) 75 mg 60 caps (158,19€) 110 mg 10 caps (27,63€) 110 mg 30 caps (82,89€) 110 mg 60 caps (158,19€)	Con receta médica	Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

Dabigatrán (D) es un inhibidor específico de la trombina. Se administra por vía oral una vez al día.

Su eficacia se ha comparado con la de enoxaparina (ENO) en estudios de no inferioridad. Según los criterios establecidos, D ha demostrado no ser inferior al comparador.

En cuanto a la seguridad, no se han observado diferencias en la tasa de hemorragias ni en la incidencia de hepatotoxicidad entre D y ENO. No se ha valorado su seguridad en indicaciones ni en periodos diferentes a los autorizados

(máximo 35 días).

Sin embargo, los estudios realizados presentan algunas limitaciones, como son la inclusión de pacientes poco representativos de la población sometida a este tipo de intervenciones, la elección de una variable primaria que incluye eventos sintomáticos y asintomáticos, y el diseño de no inferioridad con un gran margen. El coste de D es superior al de ENO (158 € D vs 133 € ENO en el tratamiento de 30 días).

En la actualidad **dabigatrán** sólo está autorizado para la prevención de episodios tromboembólicos tras prótesis de cadera o rodilla. La escasa experiencia de uso, las limitaciones de los estudios realizados y un coste superior al comparador, impiden presentar a dabigatrán como una alternativa equivalente a enoxaparina. Por tanto, las heparinas de bajo peso molecular siguen siendo el tratamiento de elección en esta situación.

\*Corrección de erratas del Sacylime nº1 2009 (Dabigatrán): El coste de tratamiento (30 días) es superior al de enoxaparina (158 € D vs 133 € ENO). Por otro lado, en pacientes con insuficiencia renal moderada, la experiencia clínica es limitada, por lo que se aconseja precaución con la utilización de dabigatrán, requiriéndose un ajuste de dosis.

**ALISKIREN** <sup>4, 5, 7-9, 14</sup> **FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (OTROS)**

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Rasilez ®	150 mg 28 comp (26,54€) 300 mg 28 comp (42,46€)	Con receta médica	Tratamiento de la HTA

Aliskiren (AK) es un antihipertensivo que actúa inhibiendo el sistema renina-angiotensina mediante el bloqueo de la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I. Reduce los niveles de angiotensina I y angiotensina II.

No se ha valorado su eficacia en la disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular ni tampoco en la afectación de los órganos diana. Su eficacia en monoterapia, para el control de la presión arterial en pacientes con HTA leve o moderada, es similar a la de otros antihipertensivos (tiazidas, IECA y ARA II). No hay un beneficio antihipertensivo claro al asociarlo a IECA y ARA II. No se ha evaluado en pacientes con HTA grave.

Presenta baja incidencia de efectos adversos, siendo el más frecuente la diarrea. La incidencia de tos y angioedema es similar a placebo. Debe utilizarse con precau-

ción en insuficiencia cardiaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la NYHA).

El uso de AK está contraindicado con inhibidores potentes de la glicoproteína P (GpP): ciclosporina, quinidina, verapamilo. Por otra parte debe usarse con precaución cuando se administre con ketoconazol u otros inhibidores moderados de GpP: itraconazol, claritromicina, telitromicina, eritromicina y amiodarona. AK puede disminuir las concentraciones de furosemida.

Una importante limitación observada está en la duración de los ensayos realizados que ha sido tan sólo de 4 a 8 semanas, por lo que se desconocen sus efectos a largo plazo y sus implicaciones clínicas sobre la actividad de la renina plasmática. Su coste es superior al de la mayoría de los agentes antihipertensivos.

Presenta un novedoso mecanismo de acción; sin embargo, la falta de estudios que valoren resultados de morbi-mortalidad cardiovascular (CV), impide establecer la eficacia de **aliskiren** y compararla frente a otros antihipertensivos de mayor experiencia y evidencia.

## IVABRADINA<sup>3,6,8,15-17</sup> PREPARADOS PARA EL CORAZÓN (OTROS)

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Corlentor® Procoralan®	5 mg 56 comp (70,40€) 7,5 mg 56 comp (72,12€)	Con receta médica	Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan una contraindicación o intolerancia a los beta-bloqueantes (BB).

Ivabradina (IV) es un antianginoso que reduce la frecuencia cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno, sin afectar a la fuerza contráctil del corazón.

El objetivo del tratamiento de la angina estable es mejorar el pronóstico, previniendo el IAM y la muerte, y minimizar o eliminar las crisis de angor. Los BB son el tratamiento de elección y, si éstos no se toleran, se recomienda utilizar antagonistas del calcio.

En variables no clínicas o intermedias (prueba de esfuerzo) ha demostrado eficacia frente a placebo y no inferioridad frente a atenolol y amlodipino. Sólo se ha realizado un estudio que valora morbi-mortalidad CV (BEAUTIFUL), que demuestra mejoría respecto a placebo sólo en los pacientes con frecuencia cardíaca superior a 70 l.p.m. Además, faltan estudios comparativos con otros

antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem). Su adición al tratamiento con amlodipino no obtuvo ningún beneficio adicional.

La incidencia de efectos adversos es mayor con IV que con atenolol o amlodipino. Los efectos adversos más frecuentes han sido: fenómenos luminosos o fosfenos, bradicardia, bloqueo AV de primer grado, extrasístoles ventriculares, cefaleas, mareos y visión borrosa. Induce arritmias graves con mayor frecuencia que atenolol o amlodipino, alarga el intervalo QT y presenta un riesgo potencial de interacción con medicamentos que se metabolizan por el citocromo P450. A diferencia de los BB, carece de efecto antiarrítmico, lo cual puede agravar la tendencia a la bradicardia que suelen presentar los pacientes con intolerancia a BB.

Ivabradina no parece presentar ventajas en eficacia ni en seguridad frente a otras opciones terapéuticas disponibles. Además, presenta peor pauta posológica y un coste muy superior a las alternativas disponibles (2-3 veces mayor que el tratamiento con calcio-antagonistas y 20 veces más que con atenolol).

## RETAPAMULINA<sup>3,4,6</sup> ANTIBIÓTICOS USO TÓPICO

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Altargo®	1% 5 g pomada (11,71€)	Con receta médica	Tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones cutáneas superficiales: - Impétigo - Pequeñas heridas infectadas, escoraciones o heridas suturadas

Retapamulina es un antibiótico tópico que actúa inhibiendo de forma selectiva la síntesis de proteínas bacterianas y es principalmente un agente bacteriostático frente a S.aureus y S.pyogenes. No presenta resistencia cruzada con otros antibacterianos.

No está indicada en el tratamiento de los abscesos, en las infecciones por S.aureus resistente a metilicina ni en las infecciones secundarias a dermatosis.

Ha demostrado no ser inferior a ácido fusídico en pacientes con impétigo. Los ensayos clínicos controlados disponibles indican elevadas tasas de eficacia clínica

y erradicación bacteriana (85-95%). En cuadros cutáneos infectados secundariamente, como dermatosis o lesiones traumáticas, ha demostrado también la no inferioridad frente a cefalexina oral. No se ha valorado frente a mupirocina.

Su utilización se asocia a pocos efectos adversos, siendo el más frecuente la irritación en el lugar de la aplicación. Se administra 2 veces al día, durante 5 días. Las ventajas en cuanto a la pauta y duración del tratamiento deben valorarse mediante estudios de adherencia. El coste es muy superior al tratamiento con fármacos de elección (11,7 € RE vs 3,6 € ácido fusídico).

En el impétigo, las terapias de elección siguen siendo mupirocina y ácido fusídico, ambos de eficacia similar. En pequeñas heridas infectadas, retapamulina es similar a cefalexina. Por tanto, retapamulina no ha demostrado ventajas adicionales en eficacia ni en seguridad y el coste es muy superior a las alternativas disponibles.

## FESOTERODINA<sup>4,7</sup> ANTIESPASMÓDICOS URINARIOS

Nombre c.	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Tobiaz®	4 mg 28 comp liberación prolongada (47,64€) 8 mg 28 comp liberación prolongada (76,23€)	Con receta médica	Tratamiento de los síntomas (aumento de la frecuencia urinaria y/o de la urgencia y/o de la incontinencia de urgencia) que pueden producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Fesoterodina (FE) es un profármaco que tras la administración oral se transforma en el mismo metabolito activo que el de tolterodina. Es un anticolinérgico antimuscarínico que pretende reducir la capacidad de contracción de la vejiga y disminuir así síntomas tales como: urgencia de orinar, frecuencia de las micciones, pérdidas involuntarias de orina y episodios de nocturia.

La eficacia de los anticolinérgicos en el tratamiento de los síntomas de vejiga hiperactiva es muy modesta. Los ensayos con FE han demostrado una eficacia similar a tolterodina, oxibutinina y trospio.

Al igual que otros antimuscarínicos no tiene una acción selectiva sobre los receptores de la vejiga, lo que explica su perfil de efectos adversos; sequedad de boca, estreñimiento y dolor de cabeza son los más frecuentes.

Fesoterodina es un anticolinérgico para el tratamiento de la incontinencia de urgencia, sin diferencias aparentes con los medicamentos actualmente disponibles. No aporta ventajas en eficacia, seguridad, pauta de administración ni en coste.

## HIDROMORFONA DE LIBERACIÓN PROLONGADA <sup>3,4,6</sup> ANALGÉSICOS OPIOIDES

Nombre c.	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Jurnista ®	4 mg 30 comp. (26,99 €) 8 mg 30 comp (53,98€) 16 mg 30 comp (107,96€) 32 mg 30 comp (162,82€)	Con receta médica	Tratamiento de dolor intenso

Hidromorfona (HM) es un analgésico opioide mayor, derivado semisintético de la morfina. Forma parte del tercer escalón analgésico de la OMS. Se ha comercializado en España en su forma de liberación prolongada (LP), lo que permite su administración una vez al día, alcanzando la concentración estable a los tres días. Sin embargo, la forma de liberación inmediata no está comercializada, lo que supone un inconveniente tanto para iniciar los tratamientos como para realizar la analgesia de rescate.

Cuando se quiere sustituir un opioide por HM, debe hacerse la conversión de uno a otro utilizando la siguiente equivalencia analgésica: 1 mg de HM de

LP equivale a 5 mg de morfina por vía oral. En caso de necesitar medicación de rescate, las dosis individuales de morfina de liberación inmediata no deben exceder el 10-20% de la equivalente a la dosis diaria total de HM.

La eficacia y el perfil de seguridad son similares a los de morfina y el resto de los opioides. No hay publicado ningún ensayo clínico aleatorizado en el que se compare su eficacia frente a morfina de LP en el dolor crónico oncológico. Frente a otros opioides, sólo se dispone de un estudio no ciego en artrosis frente a oxicodona de liberación controlada, cuyos resultados no fueron concluyentes. El coste de tratamiento es aproximadamente tres veces superior al de morfina de LP.

Dado que no se han realizado estudios comparativos de hidromorfona de LP, la morfina oral sigue siendo el fármaco de referencia en el tercer escalón analgésico de la OMS.

## PALIPERIDONA <sup>3,4,6,7,9,14,16</sup> ANTIPSICÓTICOS

Nombre comercial	Presentaciones (PVP €)	Condiciones de dispensación	Indicación
Invega ®	3 mg 28 comp (140,75€) 6 mg 28 comp (140,75€) 9 mg 28 comp (140,75€)	Con receta médica y visado de inspección médica en pacientes mayores de 75 años	Tratamiento de la esquizofrenia

Paliperidona (PA) es el principal metabolito activo de risperidona (RIS). Su comercialización en forma de liberación sostenida para el tratamiento de la esquizofrenia, es coincidente en el tiempo con la expiración de la patente de RIS. No está autorizada en pacientes con demencia relacionada con psicosis. Se administra una vez al día.

Ha mostrado una eficacia, a corto plazo, superior a placebo y similar a olanzapina (OLAN), aunque los ensayos no estaban diseñados para la comparación con este fármaco. No existen estudios que valoren su eficacia frente a otros antipsicóticos.

El perfil de efectos adversos parece similar al de RIS u OLAN, con la ventaja de que la vía de metabolización en hígado es secundaria. Sin embargo, al igual que con RIS, se precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal. Con PA se

observó menor somnolencia que con OLAN, mientras que esta última produjo menores síntomas extrapiramidales y mayor ganancia de peso. Presentó las siguientes reacciones adversas dosis-dependientes: síntomas extrapiramidales, aumento de peso, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, cefalea, hipersecreción salival y vómitos.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad de Parkinson, demencia de los cuerpos de Lewy, estenosis GI grave, y en aquellos que presentan disfagia (debido a que el comprimido es indeformable). Dado que puede producir hipotensión ortostática, también se recomienda utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, deshidratación o hipovolemia.

Paliperidona no ha demostrado ser más eficaz que risperidona ni otros antipsicóticos; además son necesarios estudios que valoren su eficacia y seguridad a largo plazo (ya que la esquizofrenia es una enfermedad de larga duración). Su coste es superior al de otros antipsicóticos.

## Conclusiones

- Como se observa en la tabla 1, la mayoría de las novedades terapéuticas, incluidos en esta revisión, **no aportan ventajas** frente a medicamentos ya disponibles en el mercado. En **11 de ellos** se observa la calificación de "no suponen un avance terapéutico" (**categoría 1**) y, por tanto, entran a formar parte del Indicador de Novedades del 2009.
- Por otro lado, la presentación de **ramiprilo/hidroclotiazida** ofrece una asociación de dos antihipertensivos con eficacia en variables de morbilidad cardiovascular, demostrada en ensayos de calidad, con la ventaja adicional de tener un coste menor. Por esta razón se ha calificado como **"Modesta mejora terapéutica"**.
- En el caso de **atomoxetina**, la novedad puede ser de utilidad en **situaciones clínicas concretas**.
- El perfil de **seguridad** de los medicamentos de reciente comercialización no está totalmente establecido. En general, los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos son limitados, en cuanto a la duración y al número de pacientes tratados. En este sentido, cabe destacar que:
  - Atomoxetina** ha presentado reacciones adversas potencialmente graves, como daño hepático, ideación suicida, prolongación del intervalo QT y convulsiones.
  - Exenatida** presenta un perfil de seguridad poco satisfactorio, con casos de pancreatitis, y frecuentes efectos digestivos, que han obligado en un 9% a la suspensión del tratamiento.
  - Se precisan estudios a largo plazo con **vildagliptina** y **sitagliptina** para valorar sus posibles efectos sobre el sistema inmunitario como consecuencia de la inhibición de la enzima DPP-4.
- Las novedades terapéuticas presentan, en su mayor parte, un **coste** superior al de los medicamentos considerados de primera elección para las indicaciones establecidas. En ocasiones, como sucede con **fesoterodina** y **paliperidona**, la novedad es un profármaco o un metabolito activo de moléculas ya comercializadas, a un coste mayor.
- También hay que ser especialmente cuidadoso para respetar en primer lugar, las indicaciones aprobadas, así como las contraindicaciones, precauciones e interacciones recogidas en la ficha técnica del producto.

**Tabla 1. Categorías de calificación de los nuevos medicamentos según su innovación terapéutica<sup>2</sup>**

CALIFICACIÓN	DEFINICIÓN	PRINCIPIOS ACTIVOS NUEVOS
0	No valorable: información insuficiente	No valorable: información insuficiente
1	No supone un avance terapéutico	Exenatida - Glimepirida/Rosiglitazona Sitagliptina - Vildagliptina - Dabigatrán - Aliskirén - Ivabradina - Retapamulina - Fesoterodina - Hidromorfona - Paliperidona
2	Aporta en situaciones concretas	Atomoxetina
3	Modesta mejora terapéutica	Ramipril /Hidroclorotiazida
4	Importante mejora terapéutica	

## Bibliografía

(Por su extensión, los fármacos aparecen agrupados en cada boletín o en cada referencia bibliográfica):

- R.D. 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE nº 262, 1 de noviembre de 2007).
- Procedimiento Normalizado de trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra (CMENM) 7ª versión septiembre, 2005.
- Fichas de Novedad Terapéutica. Centro Andaluz de Información de medicamentos. 2007-8. Atómoxetina, Ivabradina, Ramipril/Hidroclorotiazida, Retapamulina.
- Evaluación de Nuevos Medicamentos en España. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). Ivabradina, Atomoxetina, Fesoterodina, Paliperidona, Glimepirida/Rosiglitazona, Hidromorfona, Retapamulina, Aliskiren. Disponible en: [http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r5220738/es/contenidos/informacion/innovaciones\\_terap/es\\_1221/adjuntos/evaluacion\\_nuevos\\_medicamentos\\_espana\\_c.pdf](http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r5220738/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/evaluacion_nuevos_medicamentos_espana_c.pdf)
- Nuevos medicamentos comercializados en España. Panorama Actual del Medicamento Aliskiren, Atomoxetina, Dabigatrán, Exenatida, Fesoterodina, Retapamulina. 2008;306;311;315;316;318.
- Fichas "Nuevo Medicamento a Examen". CEVIME. Centro Vasco de Información de Medicamentos. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza. Ivabradina, Atomoxetina, Retapamulina. 2007-8. Disponible en: [www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)
- Regional Drugs and Therapeutics Centre (RDTC). Ivabradina Aliskiren, Atomoxetina, Exenatida, Fesoterodina, Ivabradina Paliperidona, Vildagliptina, Sitagliptina. New Drug Evaluation. 2006-8. Disponible en: <http://www.nyrdtc.nhs.uk/>
- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) Aliskiren, Atomoxetina, Dabigatrán, Exenatida, Ivabradina, Vildagliptina. 2007-8. Disponible en: [www.mtrac.co.uk](http://www.mtrac.co.uk)
- Hoja de Evaluación de Medicamentos. Servicio Cántabro de Salud. Aliskiren, Atomoxetina, Paliperidona, Sitagliptina. 2008.
- Boletín de Evaluación Farmacoterapéutica de nuevos medicamentos de la Xunta de Galicia. 2008. Exenatida.
- Sacylme 2008-9. Dabigatrán, Sitagliptina. Disponibles en: <http://www.salud.jcyl.es/sanidad/>
- NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium. Dabigatrán etexilate, Paliperidona, Vildagliptin. 2008.
- Nouveaux médicaments Prescrire. L'Aliskirène, L'Exénatide, Ivabradine, Palipéridone, Sitagliptine, Vildagliptine 2007-2008; 285, 287, 289, 290, 292, 294, 295, 299. Disponible en: <http://www.prescrire.org/medicamentsNouveaux/dci.php>
- NHS. UK Medicines Information. UKMI. Aliskiren, Paliperidona. 2007-8.
- Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. Ivabradina. 2008.
- Servicio Navarro de Salud. Osasunbidea. Informe de Evaluación. Ivabradina, Paliperidona, Sitagliptina. 2008. Disponible en: [www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/Fet\\_2008\\_1.pdf](http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/Fet_2008_1.pdf)
- Nuevos principios activos autorizados en 2007-2008. Servicio de información del medicamento de la Subdirección General de Financiación y Uso Racional del Medicamento. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informaMedicamentos/ppiosActivos2007.htm>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatrán etexilate, Sitagliptin. 2008 Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance>