

# NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.euskadi.net/sanidad>

N.º 74 - 2003

### TIOTROPIO

#### Nombre Comercial y presentación:

SPIRIVA® (Boehringer Ingelheim o Pfizer)  
18 mcg/cápsula 30 cápsulas con polvo para  
inhalación con dispositivo HandiHaler®  
(57,44€)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación:  
Con receta médica.

Fecha de comercialización:  
Enero 2003

Fecha de evaluación:  
Marzo de 2003

Calificación: "APORTA ALGO"



La nueva especialidad farmacéutica presenta una eficacia y seguridad similares a las especialidades disponibles en el mercado pero una pauta posológica más favorable.

Una vez realizada la evaluación del TIOTROPIO de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**“Utilizar tiotropio en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, por su ligera superioridad en términos de eficacia, similar perfil de efectos secundarios y mejor pauta posológica respecto a ipratropio 40 mcg/6 horas”**

Tiotropio es un nuevo fármaco anticolinérgico (broncodilatador) indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en pacientes mayores de 18 años.

- En una publicación en la que se combinan los resultados de 2 ensayos clínicos realizados con **tiotropio 18 mcg/24 horas frente a ipratropio 40 mcg/ 6 horas**, tiotropio ha mostrado mayor eficacia que ipratropio con diferencias estadísticamente significativas en las medidas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y capacidad vital forzada (FVC)). También ha presentado diferencias significativas en las siguientes variables secundarias: pico flujo espiratorio (PEFR), número de exacerbaciones de EPOC e índice de calidad de vida. Se desconoce la relevancia clínica de la mejora observada en el índice de disnea. No hay ensayos clínicos frente a ipratropio de 80 mcg/6-8 horas, dosis habituales en EPOC severa por lo que no se puede concluir el beneficio de tiotropio en este grupo de pacientes. No están autorizadas dosis superiores a 18 mcg/24 horas.
- En el único ensayo frente a salmeterol 50 mcg/12 horas, tiotropio mejoró significativamente la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y FVC), pero no hubo diferencias significativas en el número de exacerbaciones, en los índices de disnea y en la calidad de vida.

No se ha descrito la aparición de efectos adversos graves. La incidencia de efectos adversos es similar a ipratropio, aunque la frecuencia de aparición de **sequedad de boca** es mayor con tiotropio.

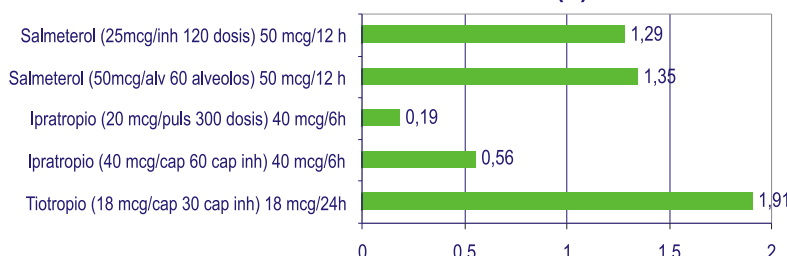
**Tiotropio debido a su ligera superioridad en términos de eficacia, similar perfil de efectos adversos y mejor pauta posológica, proporciona una mejora en el tratamiento de los pacientes con EPOC con respecto a ipratropio 40 mcg/6 horas.**

Es de gran importancia la notificación, a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, de las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

#### Posibilidades de calificación:

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Interesante                      | ★★★ |
| Aporta algo                      | ★★  |
| Aporta en situaciones concretas  | ★   |
| No aporta nada nuevo             | ●   |
| Experiencia clínica insuficiente | ¿?  |

#### COSTE TRATAMIENTO/DIA (€)



## INDICACIONES APROBADAS

Está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Nota: No se ha establecido la seguridad y eficacia del polvo para inhalación de tiotropio en pacientes pediátricos y, por tanto, no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Tiotropio es un nuevo fármaco anticolinérgico (broncodilatador), dotado de una selectividad cinética con respecto a ciertos receptores muscarínicos ( $M_1$  y  $M_3$ ). Estos dos tipos de receptores participan en gran medida sobre la broncoconstricción y la producción de moco. La separación del fármaco de los receptores  $M_3$  es lenta, lo que puede explicar una semi-vida más larga del medicamento (35 horas, frente a los 16 minutos del ipratropio) que permite una administración única diaria. El efecto máximo del tiotropio puede tardar más de una semana en aparecer.

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación recomendada es la inhalación del contenido de una cápsula de **18 mcg** mediante el dispositivo HandiHaler®, una vez al día y a la misma hora. Sólo debe inhalarse con este dispositivo. No debe superarse la dosis indicada. Las cápsulas no deben ingerirse.

## EFICACIA CLÍNICA

Los datos disponibles incluyen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase III publicados frente a ipratropio, salmeterol y placebo. Todos estos ensayos tienen el mismo diseño: multicéntricos, aleatorizados, doble-ciegos, grupos paralelos.

### Tiotropio comparado con ipratropio

La publicación de los resultados de **tiotropio** a dosis de **18 mcg/24 horas** frente a **ipratropio 40 mcg/6 horas** durante **un año**, se trata de la combinación de datos de 2 ECA con el mismo diseño que incluyen un total de 535 pacientes con  $FEV_1 < 65\%$ . Están publicados los resultados parciales de una de las dos ramas del ensayo a 13 semanas y no se dispone de los resultados a 1 año de estos ECA por separado. Resultados:

- Función pulmonar (variable principal): tiotropio fue significativamente más eficaz que ipratropio en el  **$FEV_1$**  (120ml frente a -30ml) y en el **FVC** (320ml frente a 110ml) al año.
- Exacerbaciones de la EPOC en un año: disminuyó de forma significativa su número en el grupo de tiotropio 0.73 frente a 0.96 de ipratropio, y disminuyó también la proporción de pacientes con al menos una exacerbación al año (35% versus 46%, significativo).
- Tiotropio presentó diferencias significativas en el índice de calidad de vida (SGRQ) y en el índice de disnea transitorio (TDI).

Hay que señalar varias dudas que se han planteado con este ensayo combinado:

- El  $FEV_1$  mínimo se midió a las 23-24h de la dosis precedente de tiotropio y a las 8-9h de la dosis precedente de ipratropio, por lo tanto, como la duración de la acción del ipratropio es de 3-6 h, **los resultados probablemente favorecen al tiotropio**.
- Se han utilizado **sistemas de inhalación diferente** con tiotropio (polvo seco), que con ipratropio (MDI), esto no se explica cuando está disponible en el mercado ipratropio en polvo seco, y además la correcta utilización de MDI requiere de una educación en el manejo no especificada en el trabajo.

- No se han utilizado **dosis de ipratropio de 80 mcg/6-8 horas** habituales en EPOC severa por lo que no se puede concluir el beneficio de tiotropio en este grupo de pacientes.
- El número de pérdidas en el estudio es elevado y además al 13% de los pacientes en cada grupo se les terminó la medicación, y extrapolan los datos del final del estudio a partir de los datos del mes 9.
- Se desconoce la relevancia clínica de la mejora observada en el **índice de disnea** empleado. El comité de evaluación de la FDA no considera que tiotropio mejore la disnea.

### Tiotropio comparado con salmeterol

En un único ECA doble ciego de 623 pacientes y de 6 meses de duración, se comparó tiotropio 18 mcg/24 horas polvo seco frente a salmeterol 50 mcg/12 horas MDI.

Tiotropio fue significativamente más eficaz que salmeterol en la mejora de la función pulmonar medida como  $FEV_1$  a las 24 semanas (137ml tiotropio frente a 85ml salmeterol) y FVC (247ml tiotropio frente a 134ml salmeterol). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las exacerbaciones de EPOC (36,8% tiotropio; 38,5% salmeterol), la disnea, ni la mejora en la calidad de vida (SGRQ).

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas:

Muy frecuentes ( $>1/10$ ): sequedad de boca.

Frecuentes ( $>1/100, <1/10$ ): Estreñimiento, candidiasis, sinusitis, faringitis.

Poco frecuentes ( $>1/1.000, <1/100$ ): Reacción alérgica, taquicardia, dificultad en la micción, retención de orina.

### Advertencias y precauciones:

- **No debería ser utilizado** para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como **tratamiento de rescate**.

- Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

- Debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

- La sequedad de boca, observada con tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

### Utilización en grupos especiales:

- Los pacientes geriátricos pueden utilizarlo a la dosis recomendada.

- Los **pacientes con insuficiencia renal** pueden utilizarlo a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento creatinina  $<50$  ml/min), sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

- Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizarlo a la dosis recomendada.

- **Pacientes pediátricos:** No se ha establecido su seguridad y eficacia en estos pacientes, y por tanto, no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años.

- No se dispone de datos clínicos de su utilización en el **embarazo**, ni en el periodo de **lactancia**. Por tanto, no debe utilizarse en estos casos a no ser que el beneficio esperado supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido.

- En los ECA se han excluido pacientes con **cardiopatías** por lo que la administración de tiotropio en estos pacientes debe realizarse con precaución.

### Interacciones

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos (broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides inhalados) sin observarse reacciones adversas.

No se recomienda su administración conjunta con otros medicamentos anticolinérgicos ya que no ha sido estudiada.

### Comité de Redacción:

Iñigo Aizpurua, Mikel Ayerdi, Julia Fernández, Susana Fernández, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Juan Salgado.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de todos los interesados. Se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.