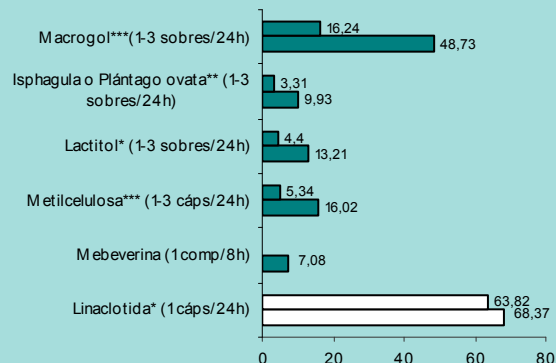


# LINACLOTIDA

- Linaclotida (LNC) está indicado para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.
- No se dispone de estudios de LNC frente a comparadores (laxantes y espasmolíticos).
- Su eficacia se ha demostrado en dos ensayos clínicos frente a placebo. Los resultados han sido mejores que con placebo en todas las variables sugeridas por la EMA y la FDA.
- El efecto adverso más frecuente asociado a LNC fue la diarrea (19,8%), prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos.

## Coste mensual del tratamiento (€)



\* Visado inspección. Indicación restringida.

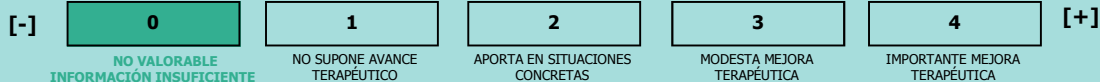
\*\* Visado de inspección. Financiación selectiva que no incluye el estreñimiento.

\*\*\* Excluido oferta SNS.

## Presentación

▼ **CONSTELLA® 290 mcg cápsulas duras**  
Frasco 28 cápsulas (Almirall)

Dispensación: Receta médica. Visado de inspección.  
Comercializado en Julio 2014.  
Evaluado en Junio 2014.



Linaclotida debe demostrar su eficacia y seguridad comparada frente a los tratamientos utilizados habitualmente, para poder situarlo en la terapéutica del SII-E.

## INDICACIONES<sup>1</sup>

Linaclotida (LNC) está indicada para el tratamiento sintomático del SII-E entre moderado y grave en adultos.

Las condiciones de prescripción de LNC financiada a través de visado son: tratamiento sintomático del SII-E de carácter grave en adultos que no hayan respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos de elección del SII-E disponibles o que sean intolerantes a los mismos.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

LNC es un péptido sintético no absorbible de 14 aminoácidos que actúa como agonista del receptor de la guanilato ciclasa C (GC-C), presentando actividad analgésica visceral y secretora. Mediante su acción en la GC-C, reduce el dolor visceral y acelera el tránsito gastrointestinal. El GMP cíclico aumenta la cantidad de líquido intestinal y acelera el tránsito. LNC es un homólogo de enterotoxina termoestable de máxima potencia, lo que

explica que la diarrea sea el efecto secundario más frecuente.

## POSOLOGÍA<sup>1</sup>

La dosis recomendada es una cápsula (290 mcg) vía oral una vez al día que debe tomarse al menos treinta minutos antes de una comida.

El médico deberá reevaluar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas, si no se ha obtenido respuesta terapéutica. Una vez abierto el frasco, las cápsulas deben utilizarse en el plazo de 18 semanas y mantenerse cerrado para preservar-lo de la humedad.

## EFICACIA CLÍNICA

El síndrome del intestino irritable (SII) es una afectación crónica que cursa con episodios de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique.

Los pacientes con SII se agrupan en cuatro subtipos, de acuerdo con los vigentes criterios de Roma III (tabla I\*<sup>3</sup>).

El informe de la EMA<sup>2</sup> incluye dos ensayos clínicos (EC) multicéntricos en fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>4-5</sup>.

En el diseño de ambos se tuvieron en cuenta cuatro variables primarias de eficacia, pensando tanto en las recomendaciones de la EMA<sup>6</sup> como en las establecidas por la FDA<sup>7</sup>. A las publicaciones separadas de los dos EC<sup>4-5</sup> siguió una tercera en la que se hacía un análisis posterior pre-especificado de los datos bajo el prisma del análisis de eficacia europeo.<sup>8</sup>

El primer ensayo<sup>4</sup> incluyó 800 pacientes (90,5% mujeres), la duración del tratamiento fue de 12 semanas con un periodo adicional de 4 semanas de retirada aleatorizada, se permitía el rescate con bisacodilo y podían recibir tratamiento concomitante con laxantes, fibra y probióticos.

Sus resultados ofrecen diferencias significativas frente a placebo en todas las variables de respuesta principales (tabla II\*). La variable compuesta principal de resultado (FDA) se alcanzó en un 33,6% de los pacientes tratados con LNC frente al 21% del grupo placebo (NNT=8).

La respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal; el dolor mejoró significativamente en la primera semana alcanzando su máximo alivio a partir de la sexta semana. Durante el periodo de retirada aleatorizada, los pacientes que siguieron con LNC mantuvieron o desarrollaron mejoría, y los que pasaron a placebo volvieron a presentar síntomas, sin que se observara empeoramiento respecto del nivel basal o fenómenos de rebote<sup>9</sup>.

El segundo ensayo<sup>5</sup> incluyó 804 pacientes (90% mujeres) y permitía el rescate con bisacodilo. Se consideraron las mismas variables de resultado principales (tabla II\*) que en el primer ensayo<sup>4</sup>, evaluadas durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Además, se realizó una evaluación adicional de estas variables primarias y secundarias a las 26 semanas<sup>5</sup>.

Los resultados<sup>5</sup> se muestran en la tabla IV\*. La variable compuesta de eficacia recomendada por la FDA ofreció un resultado en las primeras 12 semanas de 33,7% de los pacientes tratados con LNC frente al 13,9% del grupo placebo (NNT=5,1).

La respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal, en tanto que el máximo efecto para el dolor se alcanzó en la octava semana. Las diferencias con el placebo se mantuvieron constantes durante las 26 semanas. Existe una tercera publicación<sup>8</sup> que aporta el análisis conjunto de los dos ensayos precedentes desde la perspectiva de las variables principales de resultado sugeridas por la EMA (Tablas II\* y V\*).

Adicionalmente, en el segundo ensayo, un número significativamente mayor de pacientes tratados con LNC respondieron más allá de la semana 13 respecto del placebo: 53,6% para el dolor o molestias frente al 36% y 37,2 vs. 16,9% para el alivio sintomático ( $p < 0,0001$  en ambos casos). El porcentaje de respuesta sostenida (proporción de pacientes respondedores que mantuvieron su respuesta al menos dos de las últimas cuatro semanas de tratamiento), fue también significativamente mayor en el grupo LNC en ambos estudios ( $p < 0,001$ ).

Las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado (Tabla V\*), oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado.

La tasa de no respondedores a la LNC en los estudios pivotaes fue alta (45,5% para el dolor abdominal y el 61,7% para el alivio sintomático).<sup>2</sup>

*\*Consultar tablas en el informe completo de esta publicación.*

**Comité de Redacción:** Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M<sup>a</sup> José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza-zu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M<sup>a</sup> Jesús Lallana, M<sup>a</sup> Belén Pina, Nadeia Sainz, Fernando Sebastián, Francisco Javier Tortosa.

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.  
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

La reacción adversa más frecuente fue la diarrea (19,8%), prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos.

En comparación con la población global de individuos afectados de SII-E, los pacientes ancianos (> 65 años), hipertensos y diabéticos reportaron diarrea con mayor frecuencia. Otras reacciones adversas frecuentes (1% a 10%) fueron: gastroenteritis vírica, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal) y mareo.

### ► Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a LNC o a alguno de los excipientes.

Cuando exista certeza o sospecha de la existencia de obstrucción gastrointestinal mecánica.

### ► Precauciones<sup>1</sup>

En caso de aparecer diarrea grave o prolongada, se deberá considerar la necesidad de suspender temporalmente el tratamiento hasta que el episodio de diarrea haya remitido.

- En pacientes con tendencia a sufrir alteraciones del equilibrio hídrico o electrolítico ( $\geq$  65 años, enfermedades cardiovasculares, diabetes o hipertensión), se aconseja un control de seguimiento de electrolitos.

- En enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: evitar su uso.

- En embarazo, lactancia y población pediátrica (<18 años): evitar el uso.

### ► Interacciones<sup>1</sup>

El tratamiento concomitante con IBP, laxantes o AINE puede aumentar el riesgo de diarrea.

Puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales y la levotiroxina. No obstante, no se esperan interacciones por tratarse de un medicamento que no se absorbe por vía oral.

*Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica e informe de evaluación.*

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El síndrome del intestino irritable (SII) es una afectación crónica que cursa con episodios de dolor o molestia abdominal y alteraciones en el hábito intestinal sin causa orgánica que lo justifique.

En España, se ha descrito una prevalencia global del SII del 8,3% de acuerdo con los criterios de Roma III<sup>9</sup>. Los pacientes con SII se agrupan en cuatro subtipos: SII con estreñimiento (SII-E), SII con diarrea (SII-D), SII de tipo mixto (SII-M) y SII no tipificado<sup>3</sup>.

El SII es un problema de salud complejo tanto en su patogenia como en su conceptualización clínica y fronteras diagnósticas, y su tratamiento actual es de limitada eficacia<sup>9</sup>. Para el tratamiento del SII-E, las guías de práctica clínica recomiendan las medidas higiénico-dietéticas (dieta rica en fibras y líquidos), aumento de la actividad física y adquisición de un hábito de deposición correcto como tratamiento de primera elección. En caso de que éstas sean insuficientes, los laxantes y agentes antiespasmódicos no

anticolinérgicos (por su efecto para aliviar el dolor abdominal) y los antidepresivos, como segunda línea si no hay mejoría. Aunque la selección de los laxantes debe hacerse de forma individualizada, en general se recomiendan en primer lugar los formadores de bolo (isphagula y metilcelulosa) y, cuando estos se muestren ineficaces o no apropiados, los osmóticos (macrogol y lactitol). Se desaconseja la lactulosa por empeoramiento de síntomas de distensión abdominal y meteorismo<sup>10-12</sup>.

En cuanto a la eficacia de LNC, las diferencias objetivas entre placebo y tratamiento en las variables principales de resultado, oscilan entre el 12,6% y el 22,8% (NNT: 8 a 4,4), según la variable y ensayo considerado<sup>(4,5,8)</sup>. De acuerdo a los resultados de las variables principales sugeridas por la EMA y la FDA, se podrían tratar con LNC aquellos pacientes que cumplan criterios de SII-E Roma III con enfermedad moderada a grave, que presenten sintomatología significativamente intensa, que no respondan adecuadamente a los tratamientos específicos según perfil de mecanismo o generales con expansores/laxantes y espasmolíticos<sup>9</sup>. No se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas, si no se ha obtenido respuesta terapéutica.

Pese a que no hay ningún medicamento más registrado con la indicación de tratamiento sintomático del SII-E entre moderado y grave en adultos, la finalidad de LNC sigue siendo el alivio sintomatológico de la enfermedad, no habiéndose comparado su eficacia y seguridad con ninguno de los fármacos considerados hasta el momento de elección y empleados para este mismo fin. Tampoco se incluyeron específicamente en los EC pacientes con SII-E que no toleraban o en los que estaban contraindicados los expansores/laxantes o espasmolíticos.<sup>11</sup>

No obstante, hay dos temas relevantes a considerar. El primero se refiere a la duración y pauta del tratamiento, ya que no se disponen de datos de seguimiento más allá de las 26 semanas. Además, dado el curso a brotes del síndrome, se podría plantear un uso intermitente de LNC.

El segundo tema se refiere a que de los EC realizados no se deducen características que permitan predecir qué pacientes pueden responder a LNC y cuales no<sup>9</sup>, si bien, el 50% de los pacientes no responden a LNC.

Respecto a su perfil de seguridad, la diarrea es la reacción adversa más frecuente (19,8%), prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos (52,5%). Por ello, se recomienda tener precaución en pacientes en los que la diarrea pueda asociarse a mayor riesgo de deshidratación o alteración del balance electrolítico.

## BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [informedicamento@aragon.es](mailto:informedicamento@aragon.es).  
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.  
- 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.  
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.  
- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés