

# LINACLOTIDA

## ▼ Constella® para los síntomas del síndrome del intestino irritable con estreñimiento. Tiene la indicación... ¿y?

### Indicaciones<sup>1</sup>

Linaclotida está indicada para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) entre moderado y grave en adultos.

Se ha restringido su financiación en el Sistema Nacional de Salud a pacientes adultos con síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) de carácter grave y que no hayan respondido adecuadamente a ninguno de los tratamientos de elección disponibles o que sean intolerantes a los mismos.

### Mecanismo de acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Es un péptido sintético no absorbible que actúa como agonista del receptor de la guanilato ciclase C, presentando actividad analgésica visceral y secretora. Se metaboliza localmente en el tubo digestivo dando lugar a destirosina, su principal metabolito activo.

A su vez, la linaclotida es un homólogo de enterotoxina termoestable de máxima potencia, lo que explica que la diarrea sea el efecto secundario más frecuente.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis recomendada es una cápsula (290 mcg) al día, administrada por vía oral y al menos treinta minutos antes de una comida.

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 preservarlo de la humedad.

### Eficacia clínica

La eficacia de linaclotida se ha evaluado frente a placebo en dos ensayos clínicos multicéntricos, en fase III, aleatorizados y doble ciego<sup>4,5</sup>. En el diseño de ambos se combinaron los requisitos de la EMA y la FDA<sup>6-8</sup> en cuatro variables primarias de eficacia: respondedor, mejoría del dolor/malestar abdominal, frecuencia de las deposiciones espontáneas y variable combinada de dolor y deposiciones.

En total se incluyeron 1604 pacientes (90,5% mujeres), aunque en ningún caso se define la gravedad de la enfermedad<sup>11</sup> ni se incluye a los pacientes no respondedores o intolerantes a otros tratamientos del SII-E. En ambos estudios se permitía el tratamiento de rescate con bisacodilo, así como el tratamiento concomitante con laxantes, fibra y probióticos. El objetivo principal de los dos estudios fue evaluar la eficacia y la seguridad de la linaclotida en el SII-E a las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque en el segundo se realizó una evaluación adicional a las 26 semanas. Los resultados se muestran en la tabla de abajo.

## Similar porcentaje de mejorías y diarreas

La respuesta terapéutica máxima se observa durante la primera semana de tratamiento para la función intestinal, pero esta no se alcanza hasta la octava semana en la mejoría del dolor. Aunque la respuesta a placebo y la tasa de no respondedores a la linaclotida fueron altas, no se pueden deducir las características que per-

cos, en fase III, aleatorizados y doble ciego<sup>4,5</sup>. En el diseño de ambos se combinaron los requisitos de la EMA y la FDA<sup>6-8</sup> en cuatro variables primarias de eficacia: respondedor, mejoría del dolor/malestar abdominal, frecuencia de las deposiciones espontáneas y variable combinada de dolor y deposiciones.

### ENSAYO RAO ET AL.

Variables resultado	Respuesta placebo (n=395) %	Respuesta linaclotida (n=405) %	NNT*
EMA dolor 12 semanas	41,8	54,8	7,6
EMA alivio sintomático 12 semanas	18,5	37,0	5,4

### ENSAYO CHEY ET AL.

Variables resultado	Respuesta placebo (n=403) %	Respuesta linaclotida (n=401) %	NNT
EMA dolor 12 semanas	38,5	54,1	6,4
EMA alivio sintomático 12 semanas	16,6	39,4	4,4



### FICHA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

www.bit.navarra.es  
@BITNavarra

### RESUMEN

Aunque su única indicación es para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento, su finalidad sigue siendo el alivio sintomático.

En el mejor de los casos uno de cada cinco pacientes se va a beneficiar del tratamiento.

Por otro lado, uno de cada cinco pacientes puede sufrir diarrea como efecto secundario, prolongándose más de 28 días en la mitad de los casos.

No se dispone de estudios de linaclotida frente a otros comparadores recomendados (laxantes y espasmolíticos).

### CALIFICACIÓN

4	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA
3	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
2	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
1	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
0	INFORMACIÓN INSUFICIENTE

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. Esta información es susceptible de modificaciones en función de la evolución del conocimiento científico. Notifique las sospechas de reacciones adversas en [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

## COSTE TRATAMIENTO / DÍA (€)

Lactitol* 10 g	0,15
Plántago ovata 7 g	0,33
Mebeverina 405 mg	0,52
Metilcelulosa* 1,5 g	0,54
Macrogol* 13,7 g	0,70
Linaclotida 290 mcg	2,28

(\*) No financiado para el tratamiento del SII-E.

mitan establecer un perfil de respondedores al tratamiento<sup>9</sup>.

### Seguridad

#### Reacciones adversas<sup>1</sup>

**Muy frecuentes (≥1/10):** diarrea. **Frecuentes (≥1/100 a <1/10):** gastroenteritis vírica, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, flatulencia, distensión abdominal) y mareo.

**Diarrea.** Constituye la reacción adversa más frecuente (20%) y responde a la naturaleza farmacológica del principio activo. En los ensayos clínicos, aproximadamente la mitad de los episodios de diarrea comenzaron durante la primera semana de tratamiento, siendo grave en un 2% de los pacientes tratados y el 5% abandonaron el tratamiento. Se notificó un tiempo de evolución superior a 28 días en el 53% de los pacientes. Este efecto fue más frecuente en los pacientes ancianos (> 65 años), hipertensos y diabéticos.

#### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Hipersensibilidad a linaclotida o a alguno de los excipientes. Pacientes en los que exista certeza o sospecha de la existencia de obstrucción gastrointestinal mecánica.

#### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

Debe utilizarse después de haber descartado enfermedades orgánicas y confirmado el diagnóstico de SII-E de moderado a grave.

Deberá considerarse la necesidad de suspender temporalmente el tratamiento en casos de diarrea grave o prolongada. Asimismo, se recomienda medidas de seguimiento en pacientes que tengan tendencia a sufrir alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico (ancianos, enfermedades cardiovasculares, diabetes o hipertensión).

No se han realizado estudios en pacientes con trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal, por lo que no se aconseja emplear el medicamento en estos pacientes.

#### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo/lactancia:** evitar el uso. **Niños:** no se debe utilizar en menores de 18 años.

**Ancianos:** dado el alto riesgo de padecer diarrea, debe reevaluarse periódicamente la relación beneficio-riesgo. **Insuficiencia renal o hepática:** no requiere ajustes de dosis.

#### Interacciones<sup>1</sup>

El tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones, laxantes o AINE puede aumentar el riesgo de diarrea.

Durante episodios de diarrea grave o prolongada puede verse afectada la absorción de otros medicamentos administrados por vía oral.

Puede verse disminuida la eficacia de anticonceptivos orales, de fármacos con absorción intestinal y de aquellos con estrecho margen terapéutico (levotiroxina).

#### Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>1</sup>

Se describen las actividades de farmacovigilancia de rutina que deben llevarse a cabo vigilando, entre otras, la diarrea, la incontinencia y la urgencia defecatoria, gastroenteritis vírica, el potencial abuso y uso fuera de indicación, así como el seguimiento de la población de edad avanzada.

#### Lugar en la 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. Su tratamiento actual es de limitada eficacia<sup>9</sup>. Para su tratamiento, las guías de práctica clínica recomiendan medidas higiénico-dietéticas, aumento de la actividad física y adquisición de un hábito de deposición correcto. En caso de que estas medidas sean insuficientes se recomienda la utilización de laxantes y agentes antiespasmódicos no anticolinérgicos.

Aunque la linaclotida es el primer fármaco en obtener la indicación específica para el tratamiento de la SII-E de moderada a grave, su finalidad sigue siendo el alivio sintomático de la enfermedad. En ninguno de los dos estudios que han permitido su autorización se ha comparado su eficacia frente a otras alternativas recomendadas para el mismo tratamiento. Como promedio, el 55% de los pacientes tratados con linaclotida experimentando una mejoría del dolor o las molestias, y el 41% sintió un alivio considerable o completo de los síntomas durante al menos 6 de las 12 semanas de tratamiento, frente al 35% y 18% de los pacientes del grupo que recibió placebo, respectivamente.

Respecto a su perfil de seguridad, su naturaleza como homólogo de la enterotoxina conlleva que la diarrea sea la reacción adversa más frecuente, prolongándose más de 28 días en más de la mitad de los casos<sup>2</sup>. Por ello, se recomienda especial precaución en pacientes con riesgo de deshidratación o alteración del balance electrolítico.

Por último, a la vista de las escasas evidencias disponibles y a la duda aún pendiente de si el tratamiento debe ser continuado o administrado únicamente en brotes del síndrome, puede concluirse que la información es insuficiente para establecer el lugar terapéutico de la linaclotida en el tratamiento del SII-E. Su uso sólo debería considerarse cuando el resto de opciones de tratamiento hayan sido ineficaces, no toleradas o exista contraindicación, y en cualquier caso, sin prolongar el tratamiento más de 4 semanas ante una respuesta inadecuada.

#### Presentaciones

Constella® (Almirall) 290 mcg 28 cápsulas duras (63,82€). Requiere visado de inspección para su financiación.

#### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre linaclotida disponible en [www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)