



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|------------------------------------|--|
| Principio activo: | TRINITRATO DE GLICERILO en POMADA RECTAL |
| Nombre comercial y presentaciones: | RECTOGESIC® (ProStrakan) 4 mg/g pomada rectal. Tubo de 30 g (64,46 €) |
| Condiciones de dispensación: | Receta médica |
| Fecha de evaluación: | Junio 2009 |
| Fecha de comercialización: | Enero 2008 |
| Procedimiento de autorización: | Nacional |
| Código ATC: | C05AE01 |

INDICACIONES APROBADAS¹

Alivio del dolor asociado a la fisura anal crónica.

El trinitrato de glicerilo en pomada rectal debe usarse después de un tratamiento conservador infructuoso de los síntomas agudos de la fisura anal.

CONTRAINDICACIONES¹

- Hipotensión.
- Hipovolemia.
- Aumento de la presión intracraneal o circulación cerebral insuficiente.
- Migraña o dolores de cabeza recurrentes.
- Estenosis aórtica o mitral.
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.
- Pericarditis constrictiva o taponamiento pericárdico.
- Anemia severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Tratamiento concomitante con citrato de sildenafil, tadalafil, vardenafil o con donantes de óxido nítrico (NO) como dinitrato de isosorbida, nitrito amílico o nitrito butílico.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Su acción farmacológica principal es mediada por la liberación de NO que relaja el esfínter anal interno reduciendo la presión anal, mejorando el flujo sanguíneo anodérmico.

FARMACOCINÉTICA¹

Biodisponibilidad: 50% tras aplicación rectal.

Vida media sérica: 3 minutos.

Metabolismo extrahepático.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía rectal.

Dosis administrada: 375 mg de pomada al 0,4% (1,5 mg de trinitrato de glicerilo) cada 12 horas.

Duración del tratamiento: hasta que el dolor remita, máximo 8 semanas.

Antes de aplicar la pomada, se debe recubrir el dedo con una película plástica o un dedil y colocarlo al lado de la línea de 2,5 cm para la dosificación, que aparece en el envase exterior, y extraer una cantidad de pomada equivalente a la longitud de la línea. La cantidad de pomada obtenida es aproximadamente de 375 mg (1,5 mg de trinitrato de glicerilo). A continuación, el dedo recubierto se inserta suavemente en el canal rectal y se aplica de forma circunferencial.

EFICACIA CLÍNICA^{2,3}

No se han publicado estudios comparativos bien diseñados de trinitrato de glicerilo con otros tratamientos activos, frente a cirugía o frente a medidas higiénico-dietéticas; sólo se ha publicado un ensayo clínico de búsqueda de dosis con Anogesic®² (especialidad comercializada en Estados Unidos equivalente a Rectogesic®) de los tres ensayos realizados en fase III.

En este estudio de búsqueda de dosis en 304 pacientes con fisura anal crónica se administró el trinitrato de glicerilo tópico al 0,1%, 0,2% y 0,4% o placebo, 2 y 3 veces al día durante 8 semanas.

No se encontraron diferencias significativas en la curación entre placebo y las distintas concentraciones de trinitrato de glicerilo ($p < 0,62$). Sólo la formulación del 0,4% en pauta de 2 y 3 veces al día redujo significativamente el dolor².

Se han realizado estudios comparativos (algunos de ellos no publicados) de baja calidad y reducido número de pacientes, comparando el trinitrato de glicerilo con bloqueantes de los canales del calcio (diltiazem y nifedipino) y con toxina botulínica en el tratamiento de la fisura anal, en los que la eficacia fue similar a la del trinitrato de glicerilo³.

SEGURIDAD¹

Reacciones adversas

El dolor de cabeza, efecto adverso más frecuente (57%), es dosis-dependiente y, en general, revierte al interrumpir el tratamiento o con analgésicos.

Los mareos y las náuseas son efectos adversos frecuentes. Los episodios de mareo pueden estar relacionados con cambios en la presión arterial.

La hipotensión se da con poca frecuencia pero en algunas ocasiones puede justificar la interrupción del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de síncope, angina e hipertensión de rebote.

En una revisión sistemática la proporción de pacientes que presentaron cefalea con nifedipino o diltiazem fue del 21% frente al 49% de los pacientes tratados con el trinitrato de glicerilo ($p = 0,002$)^{3,4}. No obstante, esta cefalea responde al tratamiento analgésico oral simple.

Precauciones

- En pacientes con dolores de cabeza graves evaluar la dosis y/o interrumpir el tratamiento.
- Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- Evitar la hipotensión excesiva durante periodos prolongados.
- Minimizar la hipotensión postural mediante consejos al paciente especialmente en aquellos en tratamiento con diuréticos y ancianos.
- En pacientes con infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva monitorizar su estado clínico y hemodinámico.
- Interrumpir el tratamiento si aumenta el sangrado asociado a hemorroides.
- El propilenglicol y la lanolina (excipientes) pueden provocar irritaciones o reacciones cutáneas.
- Si persiste el dolor anal, es necesario el diagnóstico diferencial.
- El trinitrato de glicerilo puede interferir con la medición de las catecolaminas y el ácido vanilmandélico en orina.

Interacciones

- Bloqueantes de los canales de calcio, IECA, ARA II, betabloqueantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, tranquilizantes mayores, alcohol, inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, tadalafil, vardenafil), acetilcisteína, pueden causar hipotensión. Está contraindicado su uso concomitante con los inhibidores de la fosfodiesterasa.

- El tratamiento concomitante con donantes de óxido nítrico (dinitrato de isosorbida, nitrito amílico o nitrito butílico) está contraindicado.
- Acetilcisteína: aumenta los efectos vasodilatadores del trinitrato de glicerilo.
- Heparina: monitorizar los parámetros de coagulación sanguínea y ajustar la dosis de heparina. Si se interrumpe el tratamiento con trinitrato de glicerilo puede ser necesario reducir la dosis de heparina.
- Alteplasa: disminución de la actividad trombolítica.
- Dihidroergotamina: vasoconstricción coronaria por aumento de la biodisponibilidad de la dihidroergotamina.
- Ácido acetilsalicílico, AINE: posible disminución de la respuesta terapéutica del trinitrato de glicerilo.

Sobredosis

Puede dar lugar a hipotensión, taquicardia refleja y/o metahemoglobinemia. En caso de hipotensión, la elevación de las piernas puede ser suficiente aunque también puede ser necesaria la perfusión intravenosa de sueros salinos o similares.

Utilización en grupos especiales

- **Ancianos:** no se dispone de información específica.
- **Insuficiencia hepática o renal:** no se dispone de información específica.
- **Menores de 18 años, embarazo, lactancia:** contraindicado debido a la ausencia de datos de eficacia y/o seguridad.

COSTE

| Especialidad | Laboratorio // Precio |
|---------------------------------|-------------------------------|
| Rectogesic® 4mg/g pomada rectal | ProStrakan Limited // 64,46 € |

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Alternativas terapéuticas de referencia: esfinterotomía lateral interna, medidas higiénico dietéticas, calcio-antagonistas tópicos y toxina botulínica serotipo A.

1. Eficacia:

En el único ensayo pivotal publicado de trinitrato de glicerilo, la concentración del 0,4%, administrada 2-3 veces al día, redujo significativamente el dolor pero las tasas de curación fueron similares a placebo².

No se dispone de estudios comparativos bien diseñados con la especialidad evaluada. La esfinterotomía lateral interna continúa siendo el tratamiento de referencia en la fisura anal crónica ya que presenta tasas de curación superiores a los tratamientos farmacológicos ensayados y a las medidas higiénico-dietéticas.

2. Seguridad:

En una revisión sistemática la proporción de pacientes que presentaron cefalea con nifedipino o diltiazem fue del 21% frente al 49% de los pacientes tratados con el trinitrato de glicerilo ($p=0,002$)^{3,4}. No obstante, esta cefalea responde al tratamiento analgésico oral simple.

La esfinterotomía lateral interna presentaría un mayor riesgo de incontinencia anal aunque su magnitud está todavía por determinar⁵.

Por tanto, los efectos adversos son más frecuentes con el trinitrato de glicerilo, especialmente la cefalea, que con los calcio-antagonistas tópicos y la toxina botulínica serotipo A. La esfinterotomía lateral interna presentaría un mayor riesgo de incontinencia anal aunque su magnitud esté aún por determinar.

3. Pauta:

La pauta y vía de administración no difiere de las de los calcio-antagonistas tópicos. En relación a la cirugía y la toxina botulínica A dependerá de las preferencias del paciente.

4. Coste: el coste de la especialidad farmacéutica de la pomada rectal de trinitrato de glicerilo es superior al de la formulación magistral de trinitrato de glicerilo o de los calcio-antagonistas, superior al de las medidas higiénico-dietéticas pero inferior al de la cirugía y la toxina botulínica A. Los calcio-antagonistas tópicos sólo están disponibles en formulación magistral.

LUGAR EN TERAPÉUTICA⁶⁻⁸

En todos los pacientes con fisura anal crónica deben recomendarse medidas higiénico-dietéticas como dieta rica en fibra y la utilización de fármacos que incrementen el bolo intestinal.

Los tratamientos activos como el TNG, los calcio-antagonistas tópicos y la toxina botulínica A pueden aliviar el dolor pero presentan tasas de curación inferiores a la esfinterotomía lateral interna y una eficacia similar a las medidas higiénico-dietéticas. Por tanto, estos tratamientos solamente pueden considerarse una alternativa en aquellos pacientes en los que las medidas higiénico-dietéticas no alivien el dolor en un corto periodo de tiempo y que no deseen la cirugía o que presenten factores de riesgo para incontinencia anal. En cuanto a la eficacia, no existen diferencias entre ellos aunque el grado de evidencia es mayor para el TNG y la toxina botulínica A que para los calcio-antagonistas tópicos. El diltiazem tópico presenta una eficacia similar y un mejor perfil de seguridad que el TNG pero sólo está disponible en formulación magistral (no financiable en la CAPV). La toxina botulínica A, medicamento de uso hospitalario, es inyectable y no tiene autorizada esta indicación.

La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento con una mayor tasa de curación y por tanto se considera el tratamiento de referencia en la fisura anal crónica. Sin embargo, el riesgo de incontinencia anal observada en algunos estudios conlleva que la cirugía se reserve para casos de fisuras resistentes a otros tratamientos o para pacientes sin factores de riesgo para incontinencia anal.

CONCLUSIÓN

El trinitrato de glicerilo en pomada rectal al 0,4% está indicado para el alivio del dolor asociado a la fisura anal crónica.

Eficacia. En un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, el trinitrato de glicerilo 0,4% redujo significativamente el dolor pero las tasas de curación fueron similares a placebo. No hay ensayos comparativos bien diseñados frente a otros tratamientos con la especialidad evaluada. En estudios de baja calidad y reducido número de pacientes, trinitrato de glicerilo presentó una eficacia similar a bloqueantes de los canales del calcio (diltiazem y nifedipino) administrados por vía rectal y a toxina botulínica A en el tratamiento de la fisura anal.

Seguridad. El dolor de cabeza, efecto adverso más frecuente (57%), es dosis-dependiente y, en general, revierte al interrumpir el tratamiento o con analgésicos. Los mareos y las náuseas son efectos adversos frecuentes. La hipotensión se da con poca frecuencia pero en algunas ocasiones puede justificar la interrupción del tratamiento.

Pauta. Se administra por vía rectal, cada 12 horas.

La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento de elección de la fisura anal crónica. Sin embargo, el riesgo de incontinencia anal observada en algunos estudios conlleva que la cirugía se reserve para casos de fisuras resistentes a otros tratamientos o para pacientes sin factores de riesgo para incontinencia anal. Por tanto, la pomada rectal de trinitrato de glicerilo, a pesar de su escasa eficacia clínica, puede ser de utilidad en aquellos pacientes que no mejoren con medidas higiénico-dietéticas, que no deseen someterse a cirugía o en los que ésta esté contraindicada.

FRASE RESUMEN: utilizar el trinitrato de glicerilo en pomada rectal al 0,4% en aquellos pacientes que no mejoren con medidas higiénico-dietéticas y no deseen cirugía o ésta esté contraindicada.

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Rectogesic® (ProStrakan Limited). Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new> [consultado: noviembre 2008].
2. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP, Binderow SR, Gottesman L, Hull TL, et al. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. Dis Colon Rectum. 2002; 45:1192-9.
3. Nelson R. Tratamiento no quirúrgico para la fisura anal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Nelson R. Anal fissure (chronic). BMJ Clin Evid. 2007; 12:407.
5. Nelson R. Procedimientos quirúrgicos para la fisura anal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Arroyo A, Miranda E, Pérez F, Sánchez A, Serrano P, Calpena R. Tratamiento de la proctalgia en el síndrome fisurario anal. Rev Soc Esp Dolor. 2007; 3:204-10.
7. Lund JN, Nyström PO, Coremans G, Herold A, Karaitianos I, Spyrou M, et al. Algoritmo de tratamiento para la fisura anal basado en la evidencia. Tech Coloproctol. 2006; 10: 177-80.
8. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre rectorragia. Manejo del paciente con rectorragia. Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica en enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada.

ANEXO 1. ESTUDIOS

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (endpoint) | Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--|--|--|---|---|---|--|
| Bailey HR et al. Dis Colon Rectum 2002; 45:1192-9. Ref. 2 | Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado. Objetivo: estudio de búsqueda de dosis y pauta del trinitrato de glicerilo (TNG) tópico en la fisura anal crónica. | Muestra:304 pacientes Pacientes con fisura anal crónica (síntomas > 30 días) Criterios de exclusión: fistula, absceso, cirugía anal reciente, enfermedad cardiovascular (clase IV), tratamiento crónico con AINE, embarazo. No se permitió el tratamiento concomitante con nitratos o sildenafil. | 8 grupos de tratamiento: - TNG 0%, dos veces/d - TNG 0,1%, dos veces/d - TNG 0,2%, dos veces/d - TNG 0,4% , dos veces/d - TNG 0%, tres veces/d - TNG 0,1%, tres veces/d - TNG 0,2%, tres veces/d - TNG 0,4% , tres veces/d Dosis: 374 mg de pomada Duración: 8 semanas | Curación Síntomas Seguridad | 0,1% vs 0% p<0,63 0,2% vs 0% p<0,12 0,4% vs 0% p<0,64 Dos veces/día vs tres veces/día: p<0,85 0,4% (en pauta de dos veces/día y tres veces/día): - intensidad dolor: p<0,0002 - dolor severo: p<0,0002 - dolor defecación: p<0,003 <i>El 3,3 % pacientes abandona el tratamiento por dolor de cabeza.</i> | DC: 1 Aleat: 1 Pérd: 1 DC OK: 0 Aleat OK: 1 TOTAL : 4 puntos |

TNG: trinitrato de glicerilo.