

INFORME ESTÁNDAR EPINASTINA

Nombre comercial: Relestat®	Laboratorio fabricante: Allergan Pharmaceutics Ireland
Composición: Epinastina 0,5 mg/ml	Fármacos comparadores: Levocabastina
Procedimiento autorización: Reconocimiento Mutuo	Fecha de autorización: Septiembre de 2003
Calificación del CANM: No supone un avance terapéutico	Fecha de revisión: Marzo de 2006

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL NUEVO MEDICAMENTO

1. Indicaciones aprobadas:

Tratamiento de los síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional (CAE)¹.

2. Mecanismo de acción:

La epinastina es un antagonista directo del receptor H₁ que posee también, afinidad por el receptor α_1, α_2 y el receptor 5-HT₂. Ejerce su actividad antialérgica modulando la actividad de células inflamatorias y estabilizando los mastocitos. No atraviesa la barrera hematoencefálica y por tanto no produce efectos secundarios sobre el sistema nervioso central ni tiene una acción sedante¹.

3. Datos farmacocinéticos¹:

Absorción

Tras la administración de una gota de epinastina 0,05% en cada ojo dos veces al día, la C_{max} se alcanza a las dos horas. La concentración sistémica es sumamente baja y no se ve incrementada después de múltiples dosis.

Distribución

La epinastina se une en un 64% a proteínas plasmáticas. Respecto a la unión a la melanina, los datos de estudios *in vitro* indican que es moderada y reversible.

Metabolismo

Se metaboliza menos del 10% y la semivida de eliminación plasmática terminal es de unas 8 horas.

Excreción

Se excreta principalmente inalterada por vía urinaria mediante secreción tubular activa.

4. Posología y forma de administración:

La dosis recomendada para adultos es una gota instilada en cada ojo afectado dos veces al día, durante el período sintomático¹.

5. Datos de eficacia:

La eficacia comparativa de epinastina respecto a otros antihistamínicos vía oftálmica, ha sido evaluada en dos Ensayos Clínicos (EC), aleatorizados, doble ciego de 3 y 8 semanas de duración en un total de 394 pacientes con CAE; dónde ha sido comparada frente a levocabastina y olopatadina, sin que se observaran diferencias significativas respecto levocabastina y con resultados inferiores a olopatadina^{2,3}.

Los comparadores pertenecen a la misma familia y en Europa tienen aprobada la misma indicación y pauta de tratamiento. Las variables principales de estudio fueron, tal y como recomienda la EMEA, el prurito y la hiperemia ocular, que se midieron en una escala ascendente de 5 puntos (0=nulo, 1=leve, 2=moderado, 3=severo, 4=extremadamente severo)⁴. Además se estudiaron otras variables secundarias de eficacia como: quemosis, lagrimeo o inflamación palpebral.

El estudio de Whitcup et al. evaluó la eficacia de epinastina frente a levocabastina medida en pacientes expuestos a alérgenos ambientales. Para corregir la variabilidad de la exposición de los sujetos el análisis de los datos se hizo con los resultados de las dos semanas con mayores niveles de polen, que provenían de estaciones independientes localizadas cerca de cada centro de estudio. Las diferencias en los resultados de la media [desviación estándar] del picor ocular diario no fueron significativas: levocabastina (0.86 [0.86] vs 0.77 epinastina [0.86])². Por otra parte, la EMEA recomienda que la variable principal de eficacia en la CAE se mida por la tarde, mientras que para la conjuntivitis alérgica perenne sería más apropiado efectuar la medición al despertarse⁴. Y en este sentido, epinastina mostró no ser inferior a levocabastina, si bien tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento activo (epinasina y levocabastina) y el placebo (vehículo) cuando se midió el picor ocular por la tarde (media del peor resultado: epinastina 0,46 [0,65] vs levocabastina 0,53 [0,69] vs placebo 0,57 [0,61])^{2,5}. El estudio de Larnier evaluó el control del prurito y la hiperemia conjuntival en pacientes que habían recibido una sola dosis de olopatadina en un ojo y epinastina en el ojo contralateral en los cinco minutos previos a la exposición al alérgeno. Con el fin de estandarizar la exposición de los sujetos se utilizó el modelo de provocación con alérgenos *conjunctival allergen challenge* (CAC). Los resultados fueron favorables para olopatadina tanto en la diferencia entre las medias del prurito (-0.21; p=0.049 5min y -0.33; p=0.005 7 min) como de la hiperemia conjuntival (-0.50 10 min; -0.52 15 min y -0.53 20 min; p<0.001 en todos los casos)³. Además, cabe destacar que la Olopatadina ya ha sido evaluada por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (Octubre de 2005) y tras la valoración de la evidencia científica disponible, se le asignó la calificación de “No supone un avance terapéutico”.

Por otro lado, en un EC, aleatorizado, doble ciego frente a placebo en 67 pacientes, la epinastina demostró ser eficaz en el control de las variables principales de eficacia. Los resultados fueron favorables para epinastina tanto en la media del prurito ocular (0.92 vs 1.86 placebo p<0.001) como en la media de la hiperemia conjuntival (1.37 vs 1.93 placebo p<0.001) en pacientes que habían recibido una dosis de epinastina 8 horas antes de la exposición al CAC⁶.

6. Datos de seguridad:

La epinastina ha demostrado un buen perfil de seguridad, en los estudios realizados que en ningún caso han sido de más de 8 semanas de duración^{2,3,6}. La mayoría de las reacciones notificadas han sido de carácter leve/transitorio y no ha habido notificación de reacciones adversas graves. Se ha de tener en cuenta que no se han realizado EC a largo plazo y que por tanto, no existe experiencia clínica suficiente en este aspecto.

➤ **Reacciones adversas¹**

En los estudios clínicos, la incidencia global de reacciones farmacológicas adversas fue menor del 10% y no se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas notificadas agrupadas por frecuencia:

Frecuentes (>1/100, <1/10): sensación de ardor.

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): conjuntivitis alérgica, blefaroptosis, edema conjuntival, hiperemia conjuntival, exudación ocular, sequedad ocular, irritación, prurito, aumento de sensibilidad, fotofobia, alteración visual, cefalea, asma, sequedad oral, alteración del sabor, irritación nasal, rinitis, prurito.

➤ **Contraindicaciones y precauciones¹**

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a epinastina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones

- Para evitar la contaminación el gotero no debe tocar ninguna superficie.
- Si se está usando más de un fármaco por vía oftálmica, las instilaciones deberán espaciarse con un intervalo de al menos 10 minutos.
- El cloruro de benzalconio (conservante) en raras ocasiones ha provocado queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Además puede decolorar las lentes de contacto blandas, por ello, una vez administrado es necesario esperar entre 10 y 15 minutos antes de ponerse las lentes de contacto.
- No se debe administrar el producto con las lentes de contacto puestas.

➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos¹**

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos. Epinastina presenta un metabolismo reducido y las concentraciones sistémicas son sumamente bajas, por tanto no cabe esperar interacciones medicamentosas.

➤ **Utilización en grupos especiales¹**

Embarazo

Los datos obtenidos a partir de un número limitado (11) de mujeres embarazadas expuestas, no muestran efectos adversos de la epinastina sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/neonato. Debe administrarse con precaución durante el embarazo.

Lactancia

Debe administrarse con precaución durante el período de lactancia ya que se desconoce si hay excreción en la leche humana. En estudios realizados en animales se ha observado que se excreta en la leche materna.

Pacientes ancianos

No se considera necesario hacer ningún ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

Epinastina 0,05% puede usarse en adolescentes (≥ 12 años) a la misma dosis que en adultos.

Insuficiencia hepática

Epinastina 0,05% no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se considera necesario hacer ningún ajuste de la dosis ya que el metabolismo de la epinastina en los seres humanos es mínimo (<10%).

Insuficiencia renal

Epinastina 0,05% no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, pero no se considera necesario hacer ningún ajuste de dosis.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO (*Levocabastina*)

1. Eficacia

La epinastina en el tratamiento sintomático de la CAE, no ha demostrado ser superior en la variable principal de eficacia (prurito) respecto a levocabastina.

CONCLUSIONES: *similar* a levocabastina

2. Seguridad

En los diferentes estudios se ha observado un perfil y una incidencia de efectos adversos similar al comparador.

CONCLUSIONES: *similar* a levocabastina

3. Pauta

CONCLUSIONES: *Igual* a su comparador.

4. Coste

CONCLUSIONES: *Superior* a levocabastina

Principio activo	P.V.P. Envase (€)	Coste tratamiento/día
Levocabastina 0,05% (4mL)	6,81 €	0,34 €
Epinastina 0,05% (5mL)	10,71 €	0,43 €

Nota: El precio tratamiento/día se ha calculado para la dosis recomendada de los dos principios activos (una gota en cada ojo dos veces al día) y a partir de la aproximación de que un ml contiene 20 gotas.

5. Dictamen: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO.

6. LUGAR EN TERAPÉUTICA

La CAE es frecuente y habitualmente remite de forma espontánea. El tratamiento se basa en identificar y evitar, cuando sea posible, la exposición a los alérgenos causantes. El uso de lágrimas artificiales y la aplicación de compresas frías pueden proporcionar un alivio sintomático⁷. El tratamiento farmacológico se basa en el uso, de antihistamínicos tópicos o de estabilizadores de la membrana de los mastocitos. En España se encuentran disponibles como antihistamínicos H1: levocabastina, azelastina, clorfenamina, emedastina, olopatadina y, como estabilizadores de la membrana de mastocitos: cromoglicato sódico, nedocromilo, lodoxamina ácido

espaglúmico y ketotifeno. No se dispone de evidencia sobre la existencia de diferencias significativas entre estos medicamentos en cuanto a su eficacia o seguridad en el tratamiento de la CAE.

A la vista de la información disponible, no parece que epinastina aporte ventaja alguna frente a los medicamentos de uso tópico ya disponibles para el tratamiento de la CAE.

7. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica. Relestat®
2. Whitcup SM, Bradford R, Lue J, Schiffman RM, Abelson MB. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004 Jan;26(1):29-34.
3. Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, Granet D, Epstein AB, Ledgerwood GL. Clinical efficacy of olopatadine vs epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug; 20(8):1227-33.
4. EMEA. Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis.* Accedido 17 de febrero de 2006. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/245502en.pdf>
5. Epinastine (prurivist®). Mee too. Un 6^e collyre antihistaminique, sans plus. *Rev Prescr.* 2005;25(527):8
6. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004 Jan;26(1):35-4
7. Vilaseca Canals J et al, coordinador. *Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la evidencia.* 2^a ed. Barcelona: SEMFYC, 2004. p226