

FENOLDOPAM

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI FENOLDOPAM ATC C01CA19

(CORLOPAM®)

Presentata dalla Commissione Terapeutica Provinciale - ASL di Sassari

In data Maggio 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Corlopam è un vasodilatatore agonista selettivo del recettore dopaminico postsinaptico DA₁, autorizzato per l'uso clinico nel trattamento ospedaliero di breve durata (fino a 48 ore) dell'ipertensione arteriosa grave, compresa l'ipertensione maligna o accelerata con compromissione d'organo. Rappresenta un'opportunità terapeutica in terapia d'emergenza dell'ipertensione che richieda trattamento endovenoso.

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

L'emergenza ipertensiva è una condizione caratterizzata dalla comparsa di un rialzo pressorio, associato a danni d'organo acuti quali l'encefalopatia ipertensiva, l'emorragia intracranica, l'angina instabile, l'infarto miocardico acuto, lo scompenso cardiaco sinistro acuto con edema polmonare, l'aneurisma dissecante dell'aorta, la preeclampsia-eclampsia.

L'intervento terapeutico deve essere rapido (minuti, ore) e prevede l'ospedalizzazione e l'impiego di farmaci per via parenterale; la scelta del farmaco da somministrare dipende dal quadro clinico associato.

L'obiettivo iniziale da perseguire (in un intervallo tra pochi minuti, o al massimo entro due ore) è di ridurre la PA non oltre il 25% della pressione iniziale, l'obiettivo successivo è di raggiungere una PA di 160/100 entro le 2-6 ore successive.

Malgrado lo sviluppo e il miglioramento dei trattamenti antipertensivi da oltre quarant'anni, l'emergenza ipertensiva rimane un evento importante che richiede ulteriori studi. Negli U.S.A i ricoveri ospedalieri per questa patologia si sono triplicati dal 1983 al 1992, passando da 23.000 a 73.000 all'anno. (2)



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Nel trattamento delle emergenze ipertensive i farmaci per uso parenterale sono generalmente preferibili. I più utilizzati sono:

- Sodio Nitroprussiato (0.25-mcg/Kg/min in infusione ev),
- Nitroglicerina (5-100 mcg/min in infusione ev)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

FENOLDOPAM

- Labetalolo cloridrato (20-80 mg bolo ogni 10 min , 0.5-2.0 mg/min per infusione ev)

Il Sodio Nitroprussiato è inserito nel prontuario terapeutico regionale:



INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Fenoldopam mesilato è un potente vasodilatatore agonista del recettore post-sinaptico DA₁ senza azione di stimolo dei recettori presinaptici DA₂ né di quelli alfa e beta adrenergici. Essendo scarsamente liposolubile non attraversa la barriera ematoencefalica e pertanto non ha effetti sul sistema nervoso centrale.(4)

Indicazioni autorizzate:

Terapia d'emergenza dell'ipertensione che richieda trattamento per via endovenosa.

Dosaggio e modalità di somministrazione:

CORLOPAM deve essere somministrato per infusione endovenosa continua. La dose iniziale è 0,1 mcg/kg/min, con incremento di 0,1 mcg fino a che si raggiunge la diminuzione di pressione arteriosa desiderata. Il dosaggio può essere incrementato al massimo ogni dieci minuti a seconda dello stato clinico del paziente e della gravità delle condizioni. Di norma il controllo della pressione arteriosa viene raggiunto nel range di 0,1-0,39 mcg/kg/min. Nel 20% dei casi il range terapeuticamente utile è stato di 0,4-0,69 mcg/kg/min.

Quando si raggiunge la risposta pressoria desiderata, il dosaggio di CORLOPAM può essere gradualmente ridotto o l'infusione sospesa. Si possono somministrare agenti antiipertensivi orali durante l'infusione o dopo, se necessario.(1)

Modalità di dispensazione: fascia H, OSP 1



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

Studi clinici disponibili sul FENOLDOPAM:

Fra gli studi disponibili a supporto della efficacia e sicurezza del fenoldopam si riportano i risultati di due studi clinici randomizzati e di una revisione non sistematica.

Il primo studio (2) è un trial randomizzato, in doppio cieco, con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia di diversi dosaggi di fenoldopam. Lo studio è stato condotto su pazienti con emergenza ipertensiva, definita come pressione arteriosa diastolica (PAD) > 120 mmHg e con evidente compromissione degli organi bersaglio (disfunzione renale, insufficienza cardiaca congestizia, retinopatia ipertensiva).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

FENOLDOPAM

I pazienti sono stati randomizzati (n.107) a ricevere fenoldopam per infusione, in 4 dosaggi; il confronto è stato effettuato fra i 3 bracci con le dosi di 0.03, 0.1 e 0.3 mcg/Kg/min vs la dose minima efficace di 0.01 mcg/Kg/min. Le valutazioni di efficacia sono state effettuate a 4 ore di infusione e a 12 ore per quei pazienti che continuavano il trattamento.

Al baseline la popolazione nei 4 bracci risultava sovrapponibile sia per i valori pressori che per le caratteristiche demografiche, la popolazione afro-americana era prevalente in tutti i bracci di trattamento.

Dopo 4 ore di infusione, nella popolazione analizzata, i pazienti randomizzati che avevano ricevuto fenoldopam (n. 94), si aveva una diminuzione dose-dipendente della pressione arteriosa. La riduzione della PAD a 4 ore di infusione (esito principale) nei due gruppi con dosaggio più elevato (0.1 e 0.3 mcg/Kg/min) era maggiore, in maniera statisticamente significativa, rispetto al gruppo con il dosaggio più basso; la riduzione della PAS era maggiore, in modo statisticamente significativo, solo nel gruppo con il dosaggio più alto (0.3 mcg/Kg/min).

Fra gli esiti secondari si è osservato che a 18 e 24 ore di infusione i valori medi di PAS e PAD erano significativamente inferiori rispetto ai valori basali, non è riportata l'entità della riduzione, in tutti i 4 bracci di trattamento. Il tempo necessario per ridurre la PAD di 20 mm Hg andava da una media di 133 minuti in quelli trattati con il dosaggio più basso a 55 minuti nei pazienti trattati con il dosaggio più alto.

Il profilo di sicurezza, valutato a 48 ore, non ha evidenziato eventi letali, ictus o infarto miocardico. Nessun paziente ha avuto necessità di ricorrere all'emodialisi, si è osservato un peggioramento della funzionalità renale (aumento della creatinina sierica ≥ 1 mg/dl) nel 7,4 % dei pazienti, non è riportato in quale gruppo. E' stato osservato un aumento significativo della frequenza cardiaca, di una media di 11 battiti/minuto, nel gruppo di trattamento con il dosaggio più elevato rispetto al gruppo con dosaggio più basso, ma tale aumento non è stato associato ad eventi clinici in nessun paziente e scomparire a 18 ore.

Tutti i pazienti sono stati posti, successivamente, in terapia con antipertensivo orale o transdermico, con controllo dei valori pressori.

Il **secondo studio** (3) è un trial multicentrico, randomizzato in aperto, di confronto tra fenoldopam e nitroprussiato di sodio condotto su 183 pazienti adulti, età compresa tra 20 a 80 anni, affetti da ipertensione grave (definita come PAD > 120 mmHg). I dosaggi iniziali sono stati per il fenoldopam di 0.1 mcg/Kg/min e per il nitroprussiato di 0.5 mcg/Kg/min, con incrementi successivi fino al raggiungimento del target pressorio.

Lo studio è stato disegnato per rilevare una differenza di 5 mmHg nella PAD a 30 e a 60 minuti di infusione, tra i gruppi in studio con un livello di significatività del 5% e una potenza del 95%.

Al baseline la popolazione dei due bracci di trattamento era sovrapponibile per le caratteristiche demografiche e non vi erano differenze tra i due gruppi nei valori della pressione arteriosa (212/135 mmHg in quelli con fenoldopam e 210/133 mm Hg nel gruppo SNP), l'età media era di 46-48 anni.

L'analisi dei dati è stata effettuata, senza il criterio dell'Intention to treat, su una popolazione considerata valutabile di 153 pazienti. Rispetto ai valori basali, in entrambi i bracci si è osservato un calo della PAD e PAS a 6 ore di infusione. Relativamente all'esito principale, la riduzione di PAD a 30 e 60 minuti, non sono state rilevate differenze significative fra i due bracci di trattamento (riduzione media della PAD rispettivamente nel gruppo fenoldopam e nitroprussiato: a 30 minuti -30 e -31 mmHg, $p=0,621$; a 60 minuti -29 e -32, $p=0,495$); mentre si è

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

FENOLDOPAM

osservata una maggiore riduzione della PAS, statisticamente significativa, nel gruppo trattato con nitroprussiato (riduzione media della PAS, rispettivamente nel gruppo fenoldopam e nitroprussiato: a 30 minuti -36 e -44 mmHg, $p=0,025$; a 60 minuti -34 e -45, $p=0,012$).

Nei pazienti è stata misurata la concentrazione di tiocianato nel plasma e in 2 dei 9 trattati con SNP si sono avute concentrazioni superiori a 10 mg per litro senza sintomi e segni di tossicità. Il profilo di sicurezza globale dei due trattamenti è risultato sovrapponibile.

Una revisione (4), non sistematica, ha effettuato una valutazione complessiva sul fenoldopam, dalle basi farmacodinamiche e farmacocinetiche, agli studi disponibili per le diverse condizioni cliniche.

Relativamente all'ipertensione grave e alla emergenza ipertensiva, vengono riportati gli RCT (2-3) precedentemente descritti. Sono riportati, inoltre, altri tre studi, di piccole dimensioni, per il controllo dell'ipertensione nel periodo perioperatorio, gli autori concludono che il fenoldopam può essere considerato una opzione per il controllo pressorio a breve termine, ma che il nitroprussiato, con insorgenza, durata d'azione e tempo di eliminazione più breve può dare un migliore controllo pressorio durante la chirurgia. Riguardo agli eventi avversi, oltre agli effetti collaterali comuni ai più potenti vasodilatatori (arrossamento cutaneo, cefalea e ipotensione) viene anche sottolineata l'azione del fenoldopam sull'incremento della pressione endoculare, sulle anomalie elettrocardiografiche ma senza evidenza di ischemia miocardica.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Nessun valore aggiunto rispetto al nitroprussiato (standard di riferimento).



VALUTAZIONE DEI COSTI:

Principio attivo	Prezzo al pubblico	Dosaggio e costo SSN
Fenoldopam 1 fiala EV da 20mg/2ml	€ 235,28	ex-factory 106,95 : 2 = 53,47(0,1mcg/Kg/min x 70Kg)1/2 fiala ex-factory 106,95 x 2= 213,9 (0,3mcg x 24h x 70Kg) 2 fiale
Sodio nitroprussiato anidro	€ 25,56€	dose media 3 mcg/Kg/min EV 3f 100mg

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

FENOLDOPAM

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = proposta di inserimento **non accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Nessun valore aggiunto rispetto al nitroprussiato.

La Commissione rileva inoltre che gli studi clinici sono datati, in quanto negli ultimi 8-10 anni il trattamento delle crisi ipertensive, peraltro oggi abbastanza rare, si è notevolmente evoluto.

Per le regioni sopra esposte la Commissione ritiene di non inserire in PTR il fenoldopam.

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto
2. Tumlin JA, et Al. For the Fenoldopam study group- ***Fenoldopam, a Dopamine agonist, for Hypertensive Emergency: A Multicenter Randomized Trial.*** Academic Emergency Medicin. 2000; 7: 653-659.
3. Panacek EA, et Al for the Fenoldopam Study Group. ***Randomized, prospective trial of fenoldopam vs sodium nitroprusside in the treatment of acute severe hypertension.*** Academic Emergency Medicine. 1995; 2: 959-965.
4. Murphy MB. et Al ***Fenoldopam-A selective Peripheral Dopamine-Receptor Agonist for the Treatment of severe Hypertension.*** N. Eng. J. Med. 2001; 345 (22): 1548-1557.