

# Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT \*  
Martínez de la Gándara M \*\*

## AMPRENAVIR

<b>AGENERASE</b>	50 mg	480 cáps.	PVL: 26.620	Glaxo Wellcome,
	150 mg	240 cáps.	PVL: 39.930	S.A.
	15 mg/ml	240 ml sol. oral	PVL: 4.578	

Con receta médica. Uso Hospitalario.  
Grupo terapéutico: J05A.  
Potencial terapéutico: C.

El *amprenavir* es el quinto inhibidor de proteasa activo por vía oral frente al virus VIH. Presenta una estructura no peptídica derivada de sulfonamida.

Se encuentra indicado para el tratamiento de adultos y niños mayores de 4 años infectados por VIH-1, previamente tratados con otros inhibidores de proteasa, en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Actúa de forma competitiva como un potente y selectivo inhibidor de las proteasas del virus VIH (tipo 1 y 2). Se une al enzima e impide la división de las poliproteínas precursoras necesarias para la replicación viral. In vitro, en condiciones experimentales aisladas, presentó efecto sinérgico en combinación con zidovudina, didanosina, abacavir y saquinavir y efecto aditivo en combinación con indinavir, ritonavir y nelfinavir.

Se absorbe rápidamente tras su administración oral alcanzando la  $C_{máx}$  a las 1-2 horas, disminuyendo si se administra junto a las comidas (afectándose más si tienen un alto contenido graso). Se une en un 90% a proteínas plasmáticas, metabolizándose a nivel hepático por el citocromo P-450, con eliminación preferentemente en heces y en menor proporción en orina; se caracteriza por presentar una semivida de eliminación mas o menos larga de 7-11 horas.

La dosificación en adultos y niños a partir de 12 años (peso >50kg) es de 1200mg/2 veces/día en combinación con otros antirretrovirales (en caso de asociarse a ritonavir 100-200 mg/2veces/día, la dosis de *amprenavir* se reducirá a la mitad); en niños menores de 12 años (peso <50kg) la dosis será de 20mg/kg/2veces/día en combinación con otros antirretrovirales.

Aunque existen varios ensayos clínicos realizados con *amprenavir*, los principales son dos:

- El primero, en fase III, randomizado, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo, que incluyó un total de 232 pacientes y duración de

48 semanas. En él se comparó la eficacia de la triterapia de 1200 mg *amprenavir* (APV) + 150 mg lamivudina (LAM) + 300 mg zidovudina (ZDV) administrados dos veces al día frente a la biterapia de 150 mg LAM + 300 mg ZDV administrados dos veces al día + placebo. La eficacia en términos de reducción de la carga viral (<400 copias/ml) fue significativamente mas alta en el grupo tratado con *amprenavir* (41% APV+ LAM+ ZDV vs 3% LAM+ZDV).

- El segundo estudio, en fase III, randomizado, abierto, multicéntrico, que incluyó un total de 504 pacientes y duración de 48 semanas, fue comparativo de triterapia de *amprenavir* (1200mg/2veces/día, APV) vs indinavir (800mg/3veces/día, INV) asociados cada uno a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa (estavudina+lamivudina o didanosina), que es el tratamiento de 1ª línea para VIH. La eficacia del APV fue bastante inferior al INV en términos de: reducción de la carga viral (<400 copias/ml) - 30% triterapia con APV vs 46% triterapia con INV. La evolución de linfocitos CD4(+) fue más baja - 97  $ce\acute{l}s/m^3$  triterapia con APV vs 144  $ce\acute{l}s/m^3$  triterapia con INV, con una tasa de abandonos a la 16ª semana superior - 30% triterapia con APV vs 15% triterapia con INV.

Aunque se eligió el indinavir por ser inhibidor de proteasas con mejor perfil de eficacia/riesgo, se debería comparar también con los otros fármacos del grupo (nelfinavir, ritonavir, saquinavir), por lo que se necesitan realizar mas estudios comparativos directos.

El perfil de reacciones adversas es similar a los fármacos del grupo destacando por su frecuencia (>10%): los digestivos (náuseas, vómitos y diarrea) y dermatológicos (erupciones cutáneas), siendo de carácter leve-moderado. También se ha visto que, a diferencia de los fármacos de su grupo, no presenta resistencia cruzada con los otros inhibidores de proteasa.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a sulfonamidas, niños menores de 4 años, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal graves y pacientes tratados con otros fármacos tales como: rifampicina, hipérico (hierba de San Juan), disulfiram, metronidazol y medicamentos con estrecho margen terapéutico con metabolismo por citocromo P-450, isoenzima CYP3A4.

Se debe utilizar con precaución en insuficiencia hepática o renal leve-moderada, diabetes mellitus y junto a anticonceptivos orales.

(\*) Dirección Gral. de Farmacia y PS.

(\*\*) Agencia Española del Medicamento.  
Mº de Sanidad y Consumo. Madrid.

Presenta numerosas interacciones (muchas están contraindicadas), entre las que se citan: rifampicina, cisaprida, derivados ergotamínicos, terfenadina, hipnóticos (triazolam, midazolam, diazepam), astemizol, etc. Por el momento no ha presentado interacciones importantes con otros antirretrovirales excepto con ritonavir, que requiere reducir la dosis de ambos fármacos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Pesetas
Amprenavir	1200 mg, 2 veces	2.662
Indinavir	800 mg, 3 veces	1.546
Nelfinavir	750 mg, 3 veces	1.743
Ritonavir	600 mg, 2 veces	1.592
Saquinavir	600 mg, 3 veces	1.594

## CONCLUSIONES

El tratamiento antirretroviral actual de 1ª línea en el SIDA es la triterapia que incluye un inhibidor de proteasa (preferentemente indinavir o nelfinavir) + dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) o un inhibidor no nucleosido de la transcriptasa inversa (INNTI) + dos INTI.

El *amprenavir* en el único ensayo clínico comparativo directo con indinavir ha mostrado una eficacia inferior, con un perfil de reacciones adversas similar. La única ventaja potencial hasta la fecha, es que las cepas resistentes de *amprenavir* no han presentado resistencia cruzada con los fármacos de su grupo.

Hasta que no haya más experiencia clínica y estudios comparativos directos con los otros inhibidores de proteasa, el *amprenavir* no presenta ninguna ventaja respecto a los antirretrovirales existentes, considerándose una nueva alternativa, incluso más cara, en el tratamiento de la infección por VIH.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Agenerase®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Agenerase®. <http://www.eudra.org/emea.html>.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Amprenavir. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 107 (2001).
- Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs* 2000; 60: 1383-1410.
- Anon. Nouveautés à l'hôpital: Amprenavir (review). *Rev Prescri* 2001; 21: 101-106.
- Reddy P, Ross J. Amprenavir: a protease inhibitor for the treatment of patients with HIV-1 infection. *Formulary* 1999; 34: 567-577.

## ROSIGLITAZONA

AVANDIA	4 mg	28 comp	PVP: 7.032	Smithkline Beecham, S.A
		56 comp	PVP: 14.064	
	8 mg	28 comp	PVP: 10.756	

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: A10B.  
Potencial terapéutico: **B**.

La *rosiglitazona* es un nuevo antidiabético oral autorizado por procedimiento europeo centralizado, siendo el primer representante de un nuevo grupo de fármacos denominado «tiazolidindionas» (glitazonas) que se caracterizan por reducir los niveles de glucosa por un nuevo mecanismo de acción a través de la disminución de la resistencia insulínica a nivel de tejidos periféricos.

Se encuentra indicada *sólo en combinación* para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 cuando no se consigue el control glucémico con la monoterapia oral con metformina o sulfonilureas: se asocia a metformina sólo en pacientes obesos o a sulfonilureas en pacientes que no toleran o tienen contraindicación de metformina.

Es un fármaco agonista selectivo del receptor PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroximas) presente fundamentalmente en tejidos periféricos (graso y muscular). La activación de este receptor da lugar a una disminución de la resistencia a la insulina aumentando la captación de glucosa por los tejidos y como consecuencia se reducen los niveles de glucosa sérica (glucemia).

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C<sub>máx</sub> a la hora de su administración con una biodisponibilidad absoluta de casi el 99% que no se afecta con los alimentos. Su unión a proteínas plasmáticas es muy alta (99.8%), presenta metabolismo hepático eliminándose preferentemente en orina (64%) y algo en heces (23%) con una semivida de eliminación de 3-4 horas.

La dosis recomendada es de 4 mg/día, pudiendo incrementarse hasta 8 mg/día en caso de asociarse a metformina y siempre después de 8 semanas de tratamiento cuando no se ha obtenido el control glucémico deseado.

La eficacia de la *rosiglitazona* (RSG) ha sido estudiada tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos orales. Aunque su uso en monoterapia se encuentra autorizado en Estados Unidos, en Europa sólo está autorizada en combinación ya que según indica la EMA (Agencia Europea del Medicamento) los resultados de los estudios realizados en tratamientos sólo con RSG (2 controlados frente a placebo y 1 comparativo frente a glibenclamida) no demuestran una evidencia clara de eficacia debido a que no hay una comparación frente a la metformina, a la vez que tampoco hay estudios comparativos directos frente al tratamiento estándar (sulfonilurea+metformina).

Se destacan dos de los ensayos clínicos en tratamientos de RSG asociada a metformina (MET) o sulfonilureas (SU) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no respondieron a la mono-terapia de estos fármacos. Los parámetros de eficacia en estos ensayos clínicos fueron las reducciones en los niveles de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y de la glucosa plasmática en ayunas (glucemia basal). Los dos ensayos fueron en fase III, randomizados, doble ciego, controlados con placebo y con una duración de 26 semanas:

- Con metformina: en el estudio que fue multicéntrico en 348 pacientes que no respondían a 2.5 mg/día de MET, se vio que cuando se asociaba RSG en dosis de 4-8 mg/día la eficacia fue superior: reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0.56-0.78% vs un incremento del 0.45% en el grupo tratado sólo con MET, así como una reducción de la glucemia basal de 33-48.4 mg/dl vs a un incremento de 5.9 mg/dl en los pacientes a los que se administró sólo MET.
- Con sulfonilureas (glibenclamida, glipizida o glicazida): el estudio incluyó 574 pacientes que no respondían a la terapia sólo con SU, se vio que cuando se asociaba RSG en dosis de 2-4 mg/día la eficacia fue superior: reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0.5-0.9% vs un incremento del 0.2% en el grupo tratado sólo con la SU, así como una reducción de la glucemia basal de 17.1-37.7 mg/dl vs a un incremento de 5.8 mg/dl en los pacientes a los que se administró sólo la SU.

Por el momento la experiencia clínica de la *rosiglitazona* está limitada a dos años por lo que no se encuentra todavía demostrada su eficacia y efectos (sobre todo los cardiovasculares) a largo plazo. Por otro lado, tampoco hay una comparación directa de la RSG+MET o SU con la asociación MET+SU que se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Es un fármaco bastante bien tolerado, entre sus reacciones adversas se citan: infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea, dolor de cabeza, aumento de peso, edema, hipo/hiperglucemia, disminución de triglicéridos y ácidos grasos libres, aumento del colesterol total y de LDL y HDL-colesterol (sin alterar clínicamente el cociente LDL/HDL). Por el momento presenta un buen perfil de seguridad ya que hasta ahora no hay notificado ningún caso de insuficiencia cardíaca congestiva (que se produce con otros fármacos antidiabéticos) ni tampoco se han observado los efectos hepatotóxicos graves aparecidos con el primer fármaco de la serie, la «troglitazona» que tuvo que ser retirada del mercado.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, en diabetes mellitus tipo 1 en monoterapia, insuficiencia cardíaca o hepática y asociada a insulina,

así como se aconseja no utilizarse en menores de 18 años, embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso en estos grupos.

Aunque no parece producir interacciones clínicamente significativas con fármacos metabolizados a través del citocromo P-450 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, astemizol, antagonistas del calcio, corticoides, etc.) se debe tener especial precaución con estas asociaciones así como con los anticonceptivos orales.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Rosiglitazona + Metformina	4 1.700	270
Glibenclamida + Metformina	5 1.700	26
Repaglinida + Metformina	1,5 1.700	129

## CONCLUSIONES

La *rosiglitazona* es el primer representante de un nuevo grupo de fármacos comercializado en España que representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 resistente a la dieta/ejercicio y otros fármacos antidiabéticos, con la ventaja potencial de un mejor perfil de seguridad a nivel cardíaco. Aunque su experiencia clínica todavía es muy limitada, puede considerarse una nueva alternativa de tratamiento combinado con otros antidiabéticos orales; sin embargo se necesitan más estudios comparativos con el tratamiento combinado estándar: metformina+sulfonilurea y a más largo, plazo que confirmen sus ventajas potenciales y poder determinar su lugar real en la terapéutica de la diabetes.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Avandia®. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Avandia®. <http://www.eudra.org/emea.html>.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Rosiglitazone. Micromedex® Healthcare Series. Vol 109 (2001).
- Barman Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57: 921-930.
- Amato PV, Domenichini D. Rosiglitazone. A new agent of the thiazolidinedione class for treatment of the type 2 diabetic patient. *Formulary* 1999; 34: 825-835.
- Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 2000; 22: 1151-1168.