

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándara M **

PALIVIZUMAB

SYNAGIS 50 mg 1 iny. im PVP: 144.689 Abbott Científica, S.A.
100 mg 1 iny. im PVP: 240.264

Con receta médica. En el SNS solo está disponible en los hospitales.

Grupo terapéutico: J05A.

Potencial terapéutico: **A***.

El *palivizumab* es un anticuerpo monoclonal (IgG_{1k}) obtenido por técnicas de DNA recombinante, de origen prácticamente humano ya que está formado por un 95% de secuencias humanas y un 5% de secuencias murinas, que actúa sobre la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS).

Su indicación aprobada es: "Prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por VRS en niños de alto riesgo (nacidos a las 35 semanas o menos de gestación con menos de 6 meses de edad al inicio de la infección ó en niños menores de 2 años que hayan requerido tratamiento de la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses).

Actúa específicamente inhibiendo un epítopo del espacio antigénico A de la proteína de fusión (F) del VRS inhibiendo la replicación del virus y neutralizando sobre todo los subtipos A y cepas B del VRS.

Presenta una buena biodisponibilidad al administrarse por vía IM con un perfil farmacocinético similar a la IgG₁ humana en cuanto a volumen de distribución y semivida de 19-26 días (media de 18 días); en niños la semivida es de 20 días.

La dosis es de 15 mg/kg de peso, administrada por vía intramuscular y una vez al mes durante los períodos de riesgo de infección por VRS, hasta un máximo de 5 dosis.

Con *palivizumab* se han realizado varios estudios clínicos tanto en voluntarios sanos adultos como en niños de alto riesgo o con infección por VRS para

determinar dosis, eficacia y seguridad tanto en fase I, II y III. La variable de eficacia fue principalmente la incidencia de hospitalización por infección del VRS, aunque también hubo otras, tales como total de días de hospitalización por infección del VRS.

El estudio principal fue doble-ciego, en fase III, multicéntrico y controlado frente a placebo en 1502 niños de alto riesgo (prematuros de menos de 35 semanas o menores de 24 meses de edad con displasia broncopulmonar) a los que se administró 5 dosis de 15 mg/kg/mes de *palivizumab* (estudio I Mpac-RSV). En este estudio se vió una reducción de ingresos hospitalarios asociados a infección por VRS del 55% en el grupo tratado vs a placebo (4,8% en niños tratados con *palivizumab* vs al 10,6% en el grupo tratado con placebo). Así mismo los niños tratados con *palivizumab* requirieron menos días de hospitalización por infección confirmada por VRS (364 días vs 62,6 días por 100 niños tratados con placebo) pero no redujo la incidencia de otitis media e infección respiratoria no VRS. Sin embargo la incidencia de reacciones adversas fue ligeramente superior (pero no significativa) en el grupo tratado con *palivizumab*, entre ellas las más frecuentes (incidencia > 20%) fueron: infección de vías respiratorias altas, otitis media, rinitis y rash, así como fiebre, irritación local y elevación de transaminasas.

Se encuentra en estudio en el tratamiento de la infección por VRS en niños hospitalizados así como su empleo en la prevención y tratamiento de infección por VRS en pacientes sometidos a trasplante de médula osea. Por el momento no hay estudios comparativos directos con la inmunoglobulina frente al VRS administrada vía IV (prevención) ni con ribavirina (tratamiento) administrado en forma de aerosol aunque "in vitro" se ha visto que es mas activo que la inmunoglobulina (no comercializada en España).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a otros anticuerpos monoclonales humanizados. Debe utilizarse con precaución en pacientes con trombocitopenia así como observar el posible riesgo de aparición de reacción anafiláctica o formación de anticuerpos.

(*) Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios.

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

COSTE TOTAL DEL TRATAMIENTO*	Dosis (mg)	Pesetas
Palivizumab	15 mg/Kg	752.500 (en SNS) 1.200.000 (a PVP)

(*) = Para niños entre 6-10 Kg de peso, durante 5 meses.

CONCLUSIONES

El VRS es uno de los agentes más frecuentes causantes de infecciones respiratorias del tracto inferior en niños, que en el caso de niños prematuros y de corta edad puede llegar a ser especialmente grave.

El único antiviral eficaz en el tratamiento del VRS es la ribavirina en aerosol que debido a la dificultad de su administración, se suele destinar en la actualidad para los pacientes de alto riesgo.

El *palivizumab* representa una prevención del VRS que ha demostrado eficacia y es de fácil aplicación. Su contribución a la reducción de hospitalización infantil hace que se la pueda considerar un avance importante en la terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex® Drug Evaluations y P& T Quik® Reports. Micromedex® Healthcare Series. Vol 104 (2000).
- Scott LJ, Lamb HM. *Palivizumab*. *Drugs* 1999;58: 305-311.
- Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 1999; 354: 847 -852.
- Halsey NA, Abramson JS, Chesney PJ et al. Prevention of RSV infections: indications for the use of *palivizumab* and update on the use of RSV - IGIV. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-1216.
- Ficha técnica de SYNAGIS® e Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Committee for Proprietary Medicinal Product (CPMP). EMEA/AEM. Mº Sanidad y Consumo (2000).

ROFECOXIB

VIOXX	12.5 mg	28 comp	PVP: 7.434	Merck Sharp
	12.5 mg/ 5 ml	150 ml susp. oral	PVP: 7.969	Dohme España
	25 mg	14 comp	PVP: 4.090	
		28 comp	PVP: 8.178	
	25 mg/5 ml	150 ml susp. oral	PVP: 8.766	

Con receta médica. Aportación: 40%
Grupo terapéutico: M01A1.
Potencial terapéutico: **B**.

El *rofecoxib* es el primer representante en nuestro país (el otro "coxib" es el celecoxib, de próxima autorización) de un nuevo grupo de AINEs denominados

"Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)" que fueron desarrollados con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal de los antiinflamatorios. Presenta estructura de tipo arilmetilsulfona.

Su indicación aprobada es en el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.

El mecanismo de acción principal de los AINEs es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) inhibiendo la enzima ciclooxigenasa de la cual existen 2 isoenzimas:

- la COX 1 relacionada con el mantenimiento fisiológico de los tejidos y la producción de PG en mucosa gastrointestinal, riñón y plaquetas y principal responsable de la integridad de la mucosa gastrointestinal.
- la COX 2 asociada a dolor, respuesta inflamatoria, fiebre y daño tisular siendo la responsable de la producción de PG que participan en la inflamación.

El *rofecoxib* al actuar selectivamente sobre la COX-2 tiene efecto sobre todo en procesos que cursan con inflamación y al no actuar sobre la COX-1 se pueden evitar muchos de los efectos secundarios gastrointestinales de otros AINEs, aunque no pueden descartarse.

Se absorbe bien por vía oral presentando una biodisponibilidad del 93% alcanzando la Cmax a las 2-4 h de su administración. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (85%) extenso metabolismo hepático y eliminación principalmente en orina con una semivida de aproximadamente 17 horas. Por el momento no hay estudios farmacocinéticos en caso de insuficiencia hepática o renal grave. Aunque no hay datos en humanos, cabe señalar que en animales de experimentación ha atravesado la barrera hematoencefálica y la placenta.

La dosis recomendada en adultos es de 12.5 mg en administración única diaria, pudiendo aumentarse, como máximo hasta 25 mg según los pacientes.

Con *rofecoxib* se han realizado varios estudios clínicos preferentemente orientados a su efecto antiinflamatorio (en osteoartritis) aunque también hay en relación a su acción analgésica (en cirugía dental y dismenorrea):

- en osteoartritis los ensayos clínicos fueron dobleciego y randomizados e incluyeron aproximadamente un total del 3.900 pacientes, con una duración variable de 6 semanas a un año; unos fueron controlados con placebo y otros comparativos con otros AINEs. Las variables de eficacia fueron: reducción del dolor articular, mejora general física

del paciente y valor del índice WOMAC (que relaciona valores tales como dolor, rigidez y funcionalidad). En todos ellos el *rofecoxib* (12.5-25 mg/día) mostró una eficacia similar a ibuprofeno (800 mg/tid) y diclofenaco (50 mg/tid) con menor incidencia de trastornos gastrointestinales graves.

- en cirugía dental y dismenorrea se ha visto que el *rofecoxib* (50 mg) presenta una eficacia analgésica similar a naproxeno (550 mg) e ibuprofeno (400 mg).

No hay estudios a largo plazo así como tampoco comparativos con otros fármacos que actúan selectiva o preferentemente sobre la COX 2 (p.e. meloxicam, celecoxib ó nimesulida y nabumetona) así como tampoco en pacientes con mayores riesgos gastrointestinales.

En cuanto a la tolerancia, el perfil de reacciones adversas durante su experiencia clínica fue similar a los AINE con la diferencia esperada, por su mecanismo de acción, de presentar menor incidencia de efectos gastrointestinales graves (perforaciones, úlceras y hemorragias), con una incidencia anual del 1,5% en los tratados con *rofecoxib* vs al 2,6% en los tratados con otros AINEs, sin diferencia significativa en cuanto a la incidencia de dispepsia (23,5% *rofecoxib* vs 25,5% AINEs). Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: diarrea, náuseas, dispepsia, dolor abdominal y edema en extremidades inferiores. Se desconocen por el momento otros posibles efectos secundarios relacionados con la inhibición de la COX 2 sobre la ovulación, remodelación del hueso, curación de úlceras gástricas y efectos renales.

En el estudio VIGOR que incluyó 8.075 pacientes con artritis reumatoide frente a naproxeno, la tasa por 100 pacientes/año de perforaciones, úlceras o sangrados confirmados fue del 1.84 con *rofecoxib* vs 4.06 con naproxeno.

Se encuentra contraindicado en numerosas situaciones clínicas, tales como úlcera péptica activa, insuficiencia hepática, renal (aclaramiento creatinina < 30 ml/min) o cardíaca congestiva grave, enfermedad intestinal inflamatoria, tercer trimestre de embarazo, lactancia y en pacientes que hayan desarrollado signos de asma, rinitis aguda, urticaria o angioedema por otros AINEs.

Se deberán monitorizar los pacientes tratados con warfarina; se puede reducir la eficacia antihipertensi-

va de los IECA, betabloqueantes y diuréticos y aumentar el efecto nefrotóxico del tacrolimus o ciclosporina, cuando se administran de forma simultánea con *rofecoxib*.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Rofecoxib	12,5-25	266-292
Meloxicam	7,5-15	68-107
Ibuprofeno	800	(32 - 61)*
Diclofenaco	100	(28 - 60)**

(*) = Variabilidad precio según fórmula (comprimidos/sobres).

(**) = Variabilidad precio según marca comercial.

CONCLUSIONES

El *rofecoxib* es el primer representante en España de una nueva familia de AINEs con eficacia demostrada a corto plazo en el tratamiento de la artrosis, del que se desconocen por el momento sus efectos a largo plazo en condiciones reales de uso (sobre todo su perfil de efectos secundarios y su potencial mejor tolerancia gastrointestinal), lo cual es básico en una enfermedad considerada como crónica.

Aunque el *rofecoxib* no presenta ventajas en cuanto a eficacia antiinflamatoria, sí representa un avance potencial en términos de toxicidad gastrointestinal, lo cual siempre ha sido un factor limitante en las terapias con AINE. Conviene no olvidar que el *rofecoxib* no garantiza la ausencia total de ulcerogenicidad, ni es una alternativa totalmente segura para pacientes con úlcera péptica activa. Por ello se necesitan estudios a más largo plazo para dilucidar, en la práctica real, su papel como alternativa a los AINE clásicos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex® Drug Evaluations y P&TQuik Reports®. Micromedex® Healthcare Series Vol. 104 (2000).
- Kaplan MB, Storyk B. The cyclooxygenase - 2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 979 -988.
- Anon. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 59 -61.
- Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58: 499 - 505.
- Ficha técnica de VIOXX®. EMEA/AEM. Mº Sanidad y Consumo (2000).