

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándana M **
Martínez Vallejo M *

AGALSIDASA α y β

REPAGLAL α	1 mg/ml 1 vial 3,5ml	PVL: 1.795 €	TKT Europe 5S, S.L.
FABRAZYME β	35 mg 1 vial 7ml sol.perf.	PVL: 3.590 €	Genzyme S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Grupo terapéutico: A16A.
Potencial terapéutico: **A***.

La *agalsidasa* es una hidrolasa lisosomal, forma recombinante de la α -galactosidasa A que ha sido autorizado en la UE por procedimiento centralizado, en sus dos formas: α y β . Las dos formas presentan una estructura peptídica similar, diferenciándose en los restos glucídicos y en su forma de obtención, que les confiere diferencias farmacocinéticas y posológicas, pero no farmacológicas.

Se encuentran indicadas en la terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry (déficit de α -galactosidasa A).

La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, de incidencia rara (aprox. 3.000 casos en todo el mundo) que se caracteriza por un déficit de α -galactosidasa A (principal catalizador de glicosfingolípidos-GE) por lo que se produce un almacenamiento de GE en varios tejidos tales como: riñón, hígado, corazón. Se manifiesta por insuficiencia renal, opacidad corneal, lesiones cutáneas y dolor en extremidades, siendo más grave en varones.

La *agalsidasa* sustituye a la α -galactosidasa A, restaurando este déficit enzimático con lo que disminuye la acumulación de GE en los tejidos y, como consecuencia se mejora de forma significativa la sintomatología de la enfermedad.

Debe ser administrada por personal cualificado y bajo supervisión médica, por vía intravenosa cada 15 días en dosificación y velocidad distinta dependiendo de la forma: 0,2 mg/kg en perfusión durante 40 minutos (forma α) y 1 mg/kg en perfusión de más de 2 horas (forma β). No se necesita ajuste ni en insuficiencia renal ni hepática.

La *agalsidasa* al ser una proteína, no se espera que se una a proteínas plasmáticas y al ser su metabolismo por hidrólisis peptídica no es probable que presente interacciones con otros fármacos. La semivida es diferente dependiendo de la forma: aprox. 108 minutos (forma α) y 80-120 minutos (forma β).

La seguridad y eficacia de la *agalsidasa* ha sido estudiada en dos estudios en fase II (forma α) y en un estudio fase III (forma β) en pacientes con enfermedad de Fabry confirmada, siendo las principales variables de eficacia la reducción del dolor (sobre todo neuropático), reducción de medicación analgésica, así como la reducción en los niveles de GE en tejidos (corazón, riñón e hígado):

- *Agalsidasa α* .—los dos estudios fueron aleatorios, doble-ciego y controlados con placebo, incluyeron un total de 40 pacientes (todos hombres) tratados durante 24 semanas con extensión abierta hasta 1 año. En ellos se vio una reducción significativa del dolor con menor toma de analgésicos, y se estabilizó la función renal (normalización de glomérulos) y se redujo la masa cardíaca.
- *Agalsidasa β* .—el estudio fue randomizado, doble-ciego, multicéntrico y controlado con placebo, incluyó un total de 58 pacientes (56 hombres y 2 mujeres) tratados durante 20 semanas. En él se vio una reducción significativa en el 69% de los pacientes de la acumulación de GE en el endotelio vascular renal, disminuyendo el dolor y mejorando la calidad de vida, función renal y niveles de GE en otros tejidos. En este estudio un 83% de pacientes desarrollaron anticuerpos anti- α -galactosidasa A, aunque sin capacidad neutralizante.

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos con incidencia más frecuentes (incidencia > 10%) fueron: escalofríos, fiebre, náuseas, neuralgia, hipertensión y mialgia (comunes a las dos formas) y rinitis (forma β) y acné (forma α).

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, recomendándose no utilizarse en embarazo y lactancia.

Aunque no hay estudios específicos sobre interacciones y por su farmacocinética no es probable que las tenga; sin embargo hay fármacos con los que no se

(*) Dirección Gral. de Farmacia y Productos Sanitarios.

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

debe administrar porque interfieren su actividad de α -galactosidasa A, como son: cloroquina, amiodarona, monobenzona (benoquina) y gentamicina.

COSTE TRATAMIENTO/ 15 DÍAS	Dosis (mg)	Euros
Agalsidasa α	0,2 mg/kg ^(*)	7.180
Agalsidasa β	1 mg/kg ^(*)	7.180

(*) = Para un peso medio de 70 kg.

CONCLUSIONES

La *agalsidasa* representa, el primer tratamiento enzimático específico para una enfermedad genética grave para la que no existía terapia, por lo que representa un gran avance en la terapéutica (como en su día ocurrió con la imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher).

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Repagal[®] y Fabrazyme[®]. 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): Repagal[®] y Fabrazyme[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex[®] Drug Evaluations*: Agalsidase beta. Micro-medex[®] Healthcare Series. Vol. 113 (2002).
- Desnick RJ, Banikazemi M, Wasserstein M. Enzyme replacement therapy for Fabry disease, an inherited nephropathy. *Clin Nephrol* 2002; 57: 1-8.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-2749.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *New Engl J Med* 2001; 345: 9-16.

RACECADOTRILLO

TIORFAN 10 mg susp.oral 30 sobres PVP: 10,42 € Ferrer Internacional, S.A.
LACTANTES

TIORFAN 30 mg susp.oral 30 sobres PVP: 10,63 €
NIÑOS

Con receta médica. Aportación: 40%.
Grupo terapéutico: A07B.
Potencial terapéutico: C.

Racecadotrilo es un inhibidor selectivo de la enzima encefalinasas perteneciente a una nueva clase de fármacos denominada «inhibidores de la encefalinasas». Es un profármaco lipofílico diesterificado que se hidroliza rápidamente al metabolito activo, tiorfan.

Está indicado para el tratamiento sintomático complementario de las diarreas agudas en lactantes (mayores de 3 meses) y niños cuando la rehidratación oral y las medidas de soporte habituales sean insuficientes para controlar el cuadro clínico.

Las encefalinasas son metalopeptidasas de membrana que se encuentran en el tracto gastrointestinal, en el sistema nervioso central y en otros tejidos, que degradan a las encefalinas (opioides endógenos). La inhibición de la encefalinasas en el tracto gastrointestinal comporta una prolongación de los efectos anti-secretores de las encefalinas, reduciendo así la hipersecreción de agua y electrolitos hacia el lumen intestinal. No afecta a la motilidad, ni actúa sobre el SNC.

Se absorbe rápidamente por vía oral, alcanzando la $C_{máx}$ a los 60 minutos de su administración. Con una dosis de 100 mg, el pico de actividad sobre la encefalinasas se observa aproximadamente 2 horas después de la administración, correspondiendo a una inhibición del 75% de la enzima, la duración de la actividad es de aproximadamente 8 horas. Se metaboliza por hidrólisis en tejidos periféricos al metabolito activo, *tiorfan*, que a su vez se transforma en metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal, fecal y pulmonar. Los estudios disponibles sugieren que no hay penetración en la barrera hematoencefálica tras la administración oral, basándose en la actividad de la encefalinasas en plasma y LCR.

La dosis recomendada en lactantes y niños se determina en función del peso corporal: 1,5 mg/kg inicialmente y a continuación tres veces al día, no sobrepasando los 7 días de tratamiento. No hay ensayos clínicos en lactantes de menos de 3 meses de edad.

La eficacia y seguridad en adultos y niños han sido evaluadas en varios ensayos clínicos. En adultos (todavía en trámite de registro), hay dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, incluyendo un total de 193 pacientes examinados. *Racecadotrilo* redujo la incidencia de la diarrea en un 30% con respecto a placebo y la duración de la misma (ambas diferencias fueron significativas), así como los síntomas asociados con la diarrea: dolor o distensión abdominal, náuseas y anorexia. La dosificación utilizada fue de 100 mg.

También en adultos hay tres ensayos comparativos con loperamida, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en un total de 790 pacientes con diarrea aguda, demostrando que *racecadotrilo* (100 mg, 3 veces/día) tiene eficacia similar a la loperamida (1 a 3 mg tres veces al día). Las variables principales de eficacia fueron el número de deposiciones hasta la resolución de la diarrea y la duración media de la misma.

En 174 pacientes con diarrea crónica e infección por VIH recibieron 100-200 mg tres veces al día de *racecadotril* o placebo, hubo una reducción significativa en el número de deposiciones en este grupo tratado.

La administración profiláctica de *racecadotril* no tuvo efecto sobre la diarrea en pacientes que reciben irinotecan para cáncer colorrectal. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la coadministración de *racecadotril* y loperamida resolvieron la diarrea en 48 horas.

En niños se han realizado tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego, dos de ellos controlados con placebo y otro comparativo con loperamida, que incluyeron un total de 409 niños y lactantes de más de 3 meses hospitalizados por diarrea aguda grave. En dos de ellos los pacientes recibieron 1,5 mg/Kg de *racecadotril* o placebo, tres veces al día, como coadyuvante al tratamiento con solución de rehidratación oral (SRO) y en el otro 1,5 mg/Kg de *racecadotril* ó 0,03 mg/Kg de loperamida tres veces al día. Frente a placebo, se observó una significativa reducción del volumen de heces a las 24 y 48 horas del tratamiento en el grupo que recibió *racecadotril*, incluso entre los niños con infección por rotavirus y la duración de la diarrea fue significativamente menor así como la ingesta de SRO. La incidencia de efectos adversos fue similar. Comparado con loperamida, no se observaron diferencias en cuanto al número de deposiciones y tiempo hasta resolución de la diarrea (1-2 días), ni en la incidencia de efectos adversos. La constipación fue más frecuente con loperamida pero sin grandes diferencias significativas.

Las reacciones adversas fueron en general de naturaleza leve y se presentaron con una incidencia similar al placebo, siendo las más frecuentes vómitos, náuseas, fiebre, manifestaciones cutáneas, vértigo y estreñimiento. En los ensayos comparativos con loperamida, en adultos y en niños, se ha encontrado una frecuencia de constipación significativamente menor con *racecadotril*, aunque se necesitarían más estudios para poder establecer conclusiones. No se han observado alteraciones sobre el SNC.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, embarazo y lactancia y en diarrea enteroinvasiva, caracterizada por fiebre y sangre en las deposiciones así como en diarreas provocadas por el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. No se recomienda la utilización en casos de insuficiencia renal o hepática.

Hasta el momento no se han descrito interacciones con otros fármacos en el hombre. In vitro, no actúa

como inductor ni inhibidor enzimático del citocromo P-450 y no modifica la unión a las proteínas de fármacos que se unen fuertemente a ellas.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Racecadotril	30-60 ^(*)	1,04-2,08
	90-180	1,06-2,12
Loperamida	0,8-12 ^(**)	0,1-1,5

(*) = Lactantes.

(**)= Niños de 2-12 años.

CONCLUSIONES

El *racecadotril* es un nuevo fármaco antidiarreico, con mecanismo de acción antisecretor. Aunque en los ensayos clínicos se ha mostrado eficaz y seguro en el tratamiento sintomático de la diarrea aguda en adultos y niños, por el momento todavía no está autorizado en adultos. Similar a loperamida su potencial ventaja radica en una superior tolerabilidad en niños, debido a una menor incidencia de constipación y a la posible ausencia de efectos a nivel de SNC, además de poderse utilizar en niños menores de dos años. En definitiva, es un fármaco que puede ser útil para el tratamiento de la diarrea aguda en lactantes y niños, una entidad nosológica de elevada prevalencia y morbilidad, como coadyuvante al tratamiento con SRO.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Tiorfan[®]. Ficha técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento (AGEMED). Ministerio de Sanidad y Consumo 2002.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Racecadotril. Micromedex[®] Healthcare series. Vol. 112 (2002).
- Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000; 59(4): 829-835.
- Baumer Ph, Danquechin E, Bertrand J et al. Effects of acetorphan, an enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. *Gut* 1992; 33: 753-758.
- Roge J, Baumer P, Berard H et al. The enkephalinase inhibitor, acetorphan, in acute diarrhoea. a double-blind, controlled clinical trial versus loperamide. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 352-354.
- Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E et al. *Racecadotril* in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463-467.
- Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M et al. Efficacy and Tolerability of *Racecadotril* in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799-805.