

INHIBIDORS DE LA FUSIÓ

Indicació

Els inhibidors de la fusió s'indiquen en el tractament de pacients infectats pel VIH-1 que han sofert fracàs de tractament amb almenys un medicament de les classes d'antiretrovirals (ART) següents: inhibidors de la proteasa, inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids i inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids, o que presentin intolerància a tractaments antiretrovirals previs, sempre en combinació amb altres antiretrovirals.

Mecanisme d'acció

Els inhibidors de la fusió constitueixen la classe terapèutica més recent d'agents antiretrovirals, dels quals l'enfuvirtida ha estat la primera en rebre l'aprovació per a la seva comercialització. És un pèptid mimètic d'una regió de la gp41 (glucoproteïna transmembrana present a l'embolcall del virus) que, en unir-se a la glucoproteïna, bloqueja la fusió entre les membranes viral i cel·lular.

Els dos assaigs clínics més rellevants fets fins ara amb enfuvirtida, que n'han demostrat l'eficàcia i la seguretat clínica, són el TORO-1 (T-20 versus Optimized Regim Only Study 1) i TORO-2 (T-20 versus Optimized Regimen Only Study 2)^{1,2}.

Els avantatges d'aquest fàrmac són: el mecanisme d'acció extracel·lular (els ART anteriors actuen sobre la replicació viral a l'interior de la cèl·lula), l'activitat enfront a virus resistents a la majoria dels antiretrovirals, la inexistència d'interaccions clínicament rellevants amb altres fàrmacs i la bona tolerabilitat. En contra trobem: la no existència d'estudis amb pacients *naïve*, l'administració subcutània (que pot dificultar l'adherència al tractament), la descripció de resistències *in vitro* i *in vivo* associades a mutacions de la proteïna gp41^{3,4} i el cost del tractament (molt superior als altres antiretrovirals).

Enfuvirtida

Fuzeon® Es presenta en un envàs que inclou: 60 vials d'enfuvirtida, 60 vials d'aigua estèril, 180 tovalloletes d'alcohol, 60 xeringues amb agulla retràctil de 3 ml, 60 xeringues amb agulla retràctil d'1 ml i un recipient per eliminar objectes tallants i punxants. Cada vial conté 108 mg d'enfuvirtida (1 ml de la solució reconstituïda conté 90 mg d'enfuvirtida).

Nens ³ 6 anys i adolescents: la dosi recomanada cal ajustar-la en funció del pes corporal (taula 1). No es recomana administrar el fàrmac a nens menors de 6 anys ja que les dades disponibles són limitades.

Instruccions de manipulació i d'ús

Cal que el pacient rebi instruccions dels professionals sanitaris sobre l'ús i l'administració de Fuzeon® abans d'utilitzar-lo per primera vegada.

Posologia

En adults i adolescents ³ 16 anys: 90 mg, dues vegades al dia, injectada subcutàniament.

Es reconstitueix el vial amb 1,1 ml d'aigua per injecció (utilitzant la xeringa de 3 ml). Es deixa reposar el vial fins la completa dissolució de les pólvores (aproximadament 45

Taula 1. Dosificació en funció del pes

Pes corporal (kg)	Dosi per injecció dues vegades al dia (mg/dosi)	Volum d'injecció (90 mg d'enfuvirtida per ml)
de 11,0 a 15,5	27	0,3 ml
de 15,6 a 20,0	36	0,4 ml
de 20,1 a 24,5	45	0,5 ml
de 24,6 a 29,0	54	0,6 ml
de 19,1 a 33,5	63	0,7 ml
de 33,6 a 38,0	72	0,8 ml
de 38,1 a 42,5	81	0,9 ml
³ 42,6	90	1 ml



CatSalut

Servei Català
de la Salut

Regió Sanitària Girona

minuts) o es fa rodar el vial suaument entre les mans per tal de reduir el temps de dissolució sense agitar-lo ni invertir-lo (ja que provocaria l'aparició d'escuma). Abans de l'administració, s'inspecciona visualment per verificar que s'hagi dissolt tot el contingut, que la solució sigui transparent i que no presenti bombolles ni partícules. No s'ha d'utilitzar el vial si s'observen partícules en suspensió.

La solució reconstituïda s'injecta (utilitzant la xeringa d'1 ml) subcutàniament a la part superior del braç, a la cara anterior de la cama o a l'abdomen (cal evitar la línia del cinturó i una zona de 2 a 3 cm al voltant del melic). Cada injecció s'ha de fer en una zona diferent i cal evitar les zones on s'hagi produït una reacció local.

Farmacocinètica

La biodisponibilitat absoluta és del 84,3 %. Es lliga en un 92 % a proteïnes plasmàtiques, i principalment s'uneix a l'albumina i amb menys afinitat a la glicoproteïna àcida. Per la seva naturalesa peptídica es catabolitzava en els aminoàcids que el constitueixen, els quals s'incorporen a les vies metabòliques endògenes. La vida mitjana d'eliminació és de 3,2 hores.

Precaució

No hi ha dades suficients per fer recomanacions de dosi en pacients amb insuficiència renal (Clcr < 35 ml/min), amb tractament de diàlisi o amb alteració hepàtica. No se n'ha establert l'eficàcia i la seguretat en pacients menors de 6 anys, majors de 65 anys, dones embarassades i lactants.

Cal controlar l'aparició de signes clínics o símptomes de pneumònia, ja que s'ha observat un augment considerable de la incidència de pneumònia, principalment bacteriana, en pacients tractats amb Fuzeon®.

Aproximadament l'1 % dels pacients desenvolupen una reacció d'hipersensibilitat. Els pacients que presentin signes o símptomes d'una reacció d'hipersensibilitat sistèmica (erupció cutània, febre, nàusees, rigidesa, calfreds, vòmits, hipotensió, augment de les transaminases hepàtiques i, més rarament, reacció primària del complex immunològic, dificultat respiratòria i glomerulonefritis) hauran de suspendre l'administració d'enfuvirtida i no s'ha de reiniciar el tractament.

Efectes adversos

El 98 % dels pacients van presentar reacció local en la zona d'administració, encara que la major part va ser de caràcter lleu o moderat (dolor, induració, eritema, nòduls, quists, pruíja, equimosi). La majoria van aparèixer durant la primera setmana de tractament i generalment van durar menys de 7 dies. Únicament el 3 % dels pacients va suspendre el tractament amb Fuzeon® i el 8,7 % va requerir l'ús d'analgèsic o va limitar les activitats habituals⁵.

Són molt freqüents (>10 %): insomni i mal de cap. Són freqüents (>0,1 %, <10 %): sinusitis, candidiasi oral, herpes simple, papil·loma cutani, grip, fol·liculitis, limfadenopatia, disminució de la gana, anorèxia, depressió, ansietat, neuropatia perifèrica, mareig, alteracions del gust, conjuntivitis, tos, estrenyiment, epigastràlgia, faringitis, pruíja, suors nocturnes, sequedat de pell, augment de la sudoració, miàlgia, artràlgia, lumbago, dolor a les extremitats, rampes musculars, astènia, malaltia pseudogripal.

Interacció amb altres fàrmacs

Al no metabolitzar-se a través del citocrom P450, no s'esperen interaccions amb altres agents antiretrovirals ni amb altres fàrmacs que es metabolitzin per aquesta via. En els estudis farmacocinètics realitzats, no es van observar interaccions clínicament rellevants amb ritonavir, ritonavir/saquinavir i rifampicina⁵.

Conservació

Cal emmagatzemar el fàrmac a temperatura ambient i en l'envàs original per protegir-lo de la llum. El període de validesa de la solució reconstituïda és de 24 hores a 2-8 °C (nevera).

Mariona Nadal Llover

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Bibliografia

- 1 Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Pillero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 2175-2185.
- 2 Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 2186-2195.
- 3 Zöllner B, Feucht HH, Schröter M, Chäfer P, Plettenberg A, Stoehr A, et al. Primary genotypic resistance of HIV-1 to the fusion inhibitor T-20 in long-term infected patients. *AIDS* 2001; 15(7): 935-936.
- 4 Poveda E, Rodés B, Toro C, Martín-Carbonero L, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Evolution of the gp41 env region in HIV-infected patients receiving T-20, a fusion inhibitor. *AIDS* 2002; 16: 1959.
- 5 Boyd M, Ruxungtham K, Zhang X, Bellibas E, Buss NE, Patel IH. Enfuvirtide: investigations on the drug interaction potential in HIV-infected patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 10-14 February 2003; Abstract 541.

Altra bibliografia consultada:

Fitxa tècnica Fuzeon®. Lab. Roche Farma.

Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (<http://www.portalfarma.com/home.nsf>) (Consulta: 30/03/04). Drugdex® System. Drug Evaluations. Micromedex® Healthcare Series Vol. 120 (expira 06/2004).

Fuzeon®. Monografía del producto, 2003.