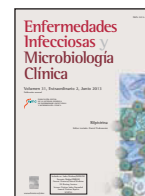




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Interacciones farmacocinéticas

Piedad Arazo Garcés^{a,*} e Ignacio de los Santos Gil^b

^aServicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bServicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Rilpivirina
Interacciones medicamentosas
Infección VIH

Rilpivirina (RPV) es un fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), con potente actividad antiviral, aprobado para pacientes *naïve*, con perfil de efectos secundarios diferente a los INNTI de primera generación. Las interacciones farmacológicas producidas por RPV se deben a su efecto sobre el sistema CYP450, es sustrato de CYP3A4 y ligeramente inductor. Además, *in vitro* es inhibidor de la glucoproteína-P. RPV presenta interacciones farmacológicas clínicamente significativas, entre las que destacan los inhibidores de la proteasa, a excepción de darunavir y lopinavir potenciados, y los INNTI efavirenz y nevirapina. La toma de RPV junto con fármacos que aumentan el pH gástrico, como omeprazol, o los que inducen el CYP3A4, como rifampicina, puede causar reducciones significativas en las concentraciones de RPV y está contraindicada. El uso concomitante de RPV con un inhibidor del CYP3A4, por ejemplo claritromicina, puede provocar aumento de las concentraciones de RPV. Se recomienda la administración de RPV con alimentos para obtener mejor absorción y valores plasmáticos adecuados.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacokinetic interactions

ABSTRACT

Keywords:

Rilpivirine
Drug interactions
HIV infection

Rilpivirine (RPV) is a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) that has been approved for use in treatment-naïve patients and which has potent antiviral activity. Its adverse effects profile differs from that of first-generation NNRTIs. The pharmacological interactions produced by RPV are due to its effects on the CYP450 system; RPV is a substrate and mild inducer of CYP3A4. Moreover, *in vitro*, RPV inhibits glycoprotein-P. RPV has clinically significant pharmacological interactions, especially with protease inhibitors (except boosted darunavir and lopinavir) and the NNRTIs efavirenz and nevirapine. Coadministration of RPV with drugs that increase gastric pH, such as omeprazole, or those inducing CYP3A4, such as rifampicin, can significantly reduce RPV concentrations and is contraindicated. The concomitant use of RPV with a CYP3A4 inhibitor (such as clarithromycin) can increase RPV concentrations. Administration of RPV with food is recommended to obtain better absorption and adequate plasma values.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El TMC278 o rilpivirina (RPV) es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (INNTI), que a la dosis de 25 mg ha demostrado no inferioridad respecto a efavirenz con mejor tolerancia y seguridad en pacientes *naïve*¹.

RPV se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (en especial por la acción de la enzima CYP3A4, de la que es sustrato y ligeramente inductor) y, por lo tanto, su coadministración con medi-

camentos que influyen en la actividad del CYP3A4 puede alterar la exposición de la RPV².

Los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden desencadenar un descenso de las concentraciones de RPV en plasma y potencial pérdida de eficacia terapéutica y, por el contrario, los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas. Además, la coadministración de RPV con medicamentos que aumentan el pH gástrico puede afectar su absorción produciendo una disminución de exposición plasmática³.

El objetivo de este artículo es revisar la información disponible de las interacciones de RPV con los distintos fármacos antirretrovirales y con otros que pueda necesitar el paciente, administrados conjuntamente. Queremos destacar que la mayoría de los estudios farmacociné-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parazo@salud.aragon.es (P. Arazo Garcés).

tics de RPV se han realizado con la dosis de 150 mg/24 h, muy superior a la aprobada de 25 mg, por lo que no es probable que a esta dosis 1 vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP⁴.

Antivirales

Antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. En general, no se espera que se produzcan interacciones de relevancia clínica cuando RPV se administre junto a abacavir, emtricitabina (FTC), estavudina, lamivudina, didanosina o zidovudina⁵.

Se ha valorado la interacción entre RPV y tenofovir (TDF) en un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en 16 voluntarios sanos. Ambos fármacos fueron administrados junto con alimentos. La administración de TDF (300 mg c/24 h) no modificó de forma significativa la farmacocinética de RPV (150 mg c/24 h). En presencia de RPV, el área bajo la curva (AUC) de TDF aumentó un 24% (los aumentos en la C_{\min} y C_{\max} fueron similares). Este aumento se considera que no presenta importancia clínica, por lo que estos fármacos pueden administrarse conjuntamente sin que se requiera ningún ajuste de dosis. La combinación fue bien tolerada⁶.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. No se recomienda la administración conjunta de RPV junto a nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) o etravirina (ETR). Su combinación con RPV puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esta.

Sin embargo, la administración secuencial de EFV y RPV parece ser segura. Un estudio farmacocinético en voluntarios sanos demostró que al administrar de forma secuencial EFV seguido de RPV, el efecto inductor de EFV hace que la C_{\min} de RPV sea un 25% menor durante aproximadamente 4 semanas⁷. Mills et al⁸ realizaron un estudio abierto en 49 pacientes virológicamente suprimidos, que habían estado recibiendo el comprimido único de TDF/FTC/EFV durante un mínimo de 3 meses y cambiaron su tratamiento por intolerancia a EFV a RPV/TDF/FTC. La mediana de CD4 era de 653 células/ μ l. A las 4 semanas, todos los pacientes mantenían una carga viral indetectable. La combinación RPV/TDF/FTC fue bien tolerada. La mitad de los sujetos presentó valores detectables de EFV 4 semanas después de su suspensión. La C_{\min} de RPV fue de 55 ng/ml a las 2 semanas y de 68-85 ng/ml a las 4-12 semanas. Estos resultados confirman que la leve reducción en los valores de RPV debida al EFV remanente en plasma carece de consecuencias clínicas.

Inhibidores de la proteasa. No se dispone de estudios farmacocinéticos con todos los inhibidores de la proteasa (IP); sin embargo, debido al efecto inhibitorio del IP sobre el CYP3A4 hay una potencial interacción que puede justificar el ajuste de dosis; así, la administración conjunta de RPV con nelfinavir, atazanavir, saquinavir, fosamprenavir o tipranavir (potenciados o no con ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de RPV y no es de esperar que RPV afecte a las concentraciones plasmáticas de estos IP. Por ello, y al no disponer de ensayos clínicos que evalúen estas interacciones, se recomienda precaución con la administración conjunta con RPV⁴.

Con darunavir/ritonavir (DRV/r), que también tiene efecto sobre el CYP3A4, se dispone de estudios farmacocinéticos. Se trata de un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en voluntarios sanos ($n = 16$), que recibieron en 2 sesiones separadas por un período de lavado de 14 días: RPV 150 mg 1 vez al día (QD) durante 11 días o DRV/r 800/100 mg QD 22 días coadministrado con RPV 150 mg QD de los días 12 al 22. Se observó impacto en los valores de RPV, de manera que el AUC de RPV se incrementó en un 79%, la C_{\max} 2,3 veces y la C_{\min} 2,78 veces. Los parámetros farmacocinéticos de DRV/r no se modificaron. Aunque este estudio sugiere que sería necesaria una reducción de dosis de RPV cuando se coadministra junto a DRV/r,

dado que la dosis utilizada fue de 150 mg, muy superior a la dosis terapéutica aprobada de 25 mg, la administración de DRV/r junto a la dosis aprobada de RPV no requiere ajuste de dosis, pues la interacción carece de importancia en la clínica⁹.

También se dispone de datos farmacocinéticos de la combinación de lopinavir/r (LPV/r) y RPV. Se trata de un estudio abierto de diseño cruzado, en el que 16 voluntarios fueron aleatorizados a 2 ramas: RPV solo durante 10 días o LPV/r durante 20 días, los primeros 10 días solo y los 10 últimos en combinación con RPV (150 mg c/24 h). Tras 14 días de período de lavado se invirtió la secuencia. Los fármacos se administraron junto con alimentos. Se observó un incremento de la exposición de RPV (AUC_{24h}) del 52% debido al efecto inhibitorio del LPV/r del CYP3A4, la C_{\max} y C_{\min} aumentaron un 29 y un 74%, respectivamente. No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de LPV/r. Dado que la dosis utilizada de RPV fue de 150 mg, muy superior a la dosis terapéutica aprobada de 25 mg, no es de esperar interacción con repercusión clínica. Así, cuando estos 2 fármacos se administren conjuntamente no se recomienda ajuste de dosis¹⁰.

Inhibidores de integrasa.

– *Raltegravir.* No se espera que se produzcan interacciones de relevancia clínica con la administración conjunta de 25 mg de RPV 1 vez al día junto a raltegravir 400 mg 2 veces al día. En un estudio fase I, abierto, aleatorizado y con diseño cruzado, que evaluó la interacción farmacocinética entre RPV y raltegravir se incluyeron 24 voluntarios sanos que recibieron en una sesión 25 mg de RPV al día durante 11 días y en otra sesión recibieron raltegravir 400 mg cada 12 h durante 4 días, seguidos inmediatamente por la coadministración de 25 mg de RPV cada 24 h junto a 400 mg de raltegravir cada 12 h durante 11 días más. Todos los fármacos se administraron con comida. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de RPV, raltegravir y el glucurónido de raltegravir al final de cada tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos de RPV no se vieron alterados cuando se coadministró junto a raltegravir. RPV tampoco afectó a la farmacocinética de raltegravir ni de su glucurónido de manera clínicamente significativa, por lo que no se requiere ajuste de dosis¹¹.

– *Dolutegravir.* Los resultados del trabajo realizado por Ford et al¹² indican que dolutegravir no presenta interacciones farmacocinéticas importantes con RPV, por lo que pueden asociarse sin que se requiera ajuste de dosis. Se trata de un estudio de fase I, abierto, cruzado, en el que se incluyeron 16 voluntarios sanos que recibieron, en diferentes períodos, dolutegravir 50 mg/24 h durante 5 días ($n = 16$), RPV 25 mg/24 h durante 11-12 días, también sola o en combinación con dolutegravir. Los fármacos se tomaron con una comida de moderado contenido en grasa. No se observaron interacciones farmacocinéticas importantes. En presencia de RPV, el AUC, la C_{\max} y la C_{\min} de dolutegravir aumentaron un 12, 13 y 22%, respectivamente. Dolutegravir aumentó el AUC, la C_{\max} y la C_{\min} de RPV un 6, 10 y 21%. Estos cambios en la farmacocinética no tienen relevancia clínica, por lo que no es necesario ajuste de dosis.

Antagonistas del CCR5. No se dispone de estudios que valoren la farmacocinética de RPV y maraviroc; sin embargo, dadas las vías metabólicas de ambos fármacos, no se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante, por lo que no es necesario ajustar dosis⁴.

Otros antivirales

– *Ribavirina.* No existen datos publicados, aunque no se espera que se produzcan interacciones de relevancia clínica cuando RPV se administre junto a ribavirina⁴.

– *Telaprevir.* Este fármaco es sustrato e inhibidor potente del CYP3A4, y sustrato e inhibidor de la glucoproteína-P. Kakuda et al¹³ realiza-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3401383>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3401383>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)