



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Aspectos farmacológicos de darunavir/cobicistat

Carmen-María González-Domenech<sup>a</sup>, Rosario Palacios<sup>a,b</sup> y Jesús Santos<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>b</sup>UGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Darunavir  
Cobicistat  
Farmacocinética  
Interacciones

Rezolsta<sup>®</sup> (darunavir/cobicistat) es el primer inhibidor de la proteasa potenciado en combinación fija con un nuevo potenciador farmacológico. Darunavir es actualmente el inhibidor de la proteasa de uso preferente con un perfil de eficacia y seguridad bien conocido. Cobicistat es un inhibidor del citocromo P450 3A sin actividad antirretroviral que se usa como potenciador farmacológico y que puede ser una alternativa al ritonavir. Los parámetros farmacológicos de darunavir con cobicistat son similares a los que se producen cuando el potenciador es ritonavir. Los ensayos clínicos de darunavir/cobicistat han demostrado gran eficacia y buena tolerabilidad. El cobicistat inhibe de forma más específica el citocromo P450 3A sin efecto inductor, por lo que presenta un menor perfil de interacciones farmacológicas que el ritonavir. El cobicistat está también coformulado a dosis fijas con otros fármacos: elvitegravir, tenofovir diproxil fumarato y emtricitabina (Stribild<sup>®</sup>), elvitegravir, tenofovir alafenamina y emtricitabina (Genvoya<sup>®</sup>) y con atazanavir (Evotaz<sup>®</sup>). En este capítulo se revisan los aspectos farmacológicos de la combinación darunavir/cobicistat (Rezolsta<sup>®</sup>).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Pharmacological aspects of darunavir/cobicistat

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Darunavir  
Cobicistat  
Pharmacokinetics  
Interactions

Rezolsta<sup>®</sup> (darunavir/cobicistat) is the first fixed-dose combination tablet with a new boosting agent. Darunavir is currently the preferred protease inhibitor and has a well-known safety and efficacy profile. Cobicistat is a P450 3A cytochrome inhibitor without antiretroviral activity that is used as a boosting agent and can be an alternative to ritonavir. The pharmacological values of darunavir with cobicistat are similar to those produced when the booster is ritonavir. Clinical trials of darunavir/cobicistat have shown high efficacy and good tolerability of the combination. Cobicistat produces more specific inhibition of cytochrome P450 3A induction effect, and consequently has a lower drug interaction profile than ritonavir. Cobicistat is also coformulated in fixed-dose combinations with other drugs: elvitegravir, tenofovir diproxil fumarate and emtricitabine (Stribild<sup>®</sup>), elvitegravir, tenofovir alafenamine and emtricitabine (Genvoya<sup>®</sup>) and with atazanavir (Evotaz<sup>®</sup>). The present article reviews the pharmacological features of the combination darunavir/cobicistat (Rezolsta<sup>®</sup>).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

Darunavir (DRV) potenciado es actualmente el inhibidor de la proteasa (IP) recomendado en las principales guías y puede ser potenciado tanto por ritonavir (RTV) como por cobicistat (COBI). COBI es un nuevo inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A), sin actividad antirretroviral, que se usa como potenciador farmacológico<sup>1,2</sup>. Presenta menos interacciones farmacológicas y menos efectos adversos

y está coformulado a dosis fijas con DRV en un único comprimido, con lo que se mejora la adherencia<sup>1,2</sup>. En este capítulo se revisarán los aspectos farmacológicos de la combinación de DRV potenciado con COBI (DRV/c).

### Darunavir

DRV es un inhibidor no peptídico de la proteasa viral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>3</sup>. DRV tiene una gran afinidad de unión a la proteasa, tanto a la de la cepa salvaje del VIH como a la de las cepas mutantes. Esta propiedad le confiere una alta barrera genética<sup>3,4</sup>. DRV presenta una rápida asociación con la proteasa viral y una

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med000854@gmail.com (J. Santos).

lenta disociación comparado con otros IP<sup>3,4</sup>. Sin embargo, DRV sin potenciar es rápidamente metabolizado y tiene una vida media plasmática muy corta, similar a la de otros IP. Por ello, desde su desarrollo DRV se combinó con dosis bajas de RTV para prolongar su concentración en plasma<sup>3-5</sup>. Esta combinación ha demostrado gran eficacia y tolerabilidad, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados<sup>5</sup>.

### Ritonavir

RTV es un IP viral del VIH, comercializado desde 1996 y que se aprobó inicialmente para su uso en el tratamiento de la infección por el VIH a dosis de 600 mg/día junto con otros fármacos antirretrovirales<sup>6</sup>. Como otros IP, su vida media plasmática era corta y presentaba gran intolerancia digestiva y efectos metabólicos secundarios<sup>6</sup>. Sin embargo, dosis menores (100-200 mg/día) se toleraban mucho mejor, sin tantos efectos indeseables, y además se lograba un efecto potenciador de otros IP a través de 2 mecanismos<sup>7,8</sup>. Por una parte, RTV es un potente inhibidor del sistema del citocromo P450, concretamente inhibe la enzima CYP3A, implicada en el metabolismo de un buen número de fármacos<sup>8,9</sup>. El RTV también inhibe otras enzimas del sistema CYP como 2C8, 2C9, 2D6 y puede ser inductor del CYP3A4, 2B6, 2C9 y del 2C19<sup>7</sup>. Por otra parte, el RTV inhibe la glucoproteína-P (P-gp), una bomba de membrana de la célula intestinal<sup>7</sup>. El resultado de estos 2 mecanismos es una mayor y más prolongada concentración de los fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450. Al alcanzar concentraciones más altas, los IP potenciados con dosis bajas de RTV superan bien la IC<sub>50</sub> (50% de la concentración eficaz máxima) de la cepa salvaje del VIH y de muchas de las cepas potencialmente resistentes<sup>10</sup>. Esta estrategia contribuyó a reducir el número de comprimidos y la frecuencia de las dosis, mejorando la adherencia<sup>11</sup>.

### Darunavir potenciado con ritonavir

Cuando se administran juntos DRV y RTV (DRV/r), este último prolonga la vida media del DRV en 15 h<sup>12</sup>. En pacientes *naïve*, las dosis recomendadas de DRV/r son 800/100 mg 1 vez al día, y en pacientes con fracaso a otros IP 600/100 mg 2 veces al día<sup>5</sup>. Sin embargo, aunque el RTV es administrado como potenciador a dosis bajas (100-200 mg/día), produce cierta intolerancia gastrointestinal, alteraciones metabólicas, como dislipemia, y una importante capacidad de interacción con múltiples fármacos<sup>7,8</sup>. Además, el RTV tiene actividad antiviral frente al VIH, por lo que podría propiciar la emergencia de cepas resistentes<sup>13</sup>. De aquí surge la idea de buscar otros potenciadores que sean mejor tolerados, con menos interacciones y sin actividad antiviral.

### Cobicistat

El nuevo potenciador COBI (GS-9350) ha sido desarrollado por Laboratorios Gilead Sciences<sup>14</sup>. La estructura química es parecida a la del RTV; mantiene la potente inhibición sobre el CYP3A, pero se diferencia de este en la ausencia de actividad antiviral frente al VIH<sup>2</sup>. Una mejor solubilidad acuosa de COBI, tanto en medio ácido como en medio neutro, hizo más fácil la coformulación con otros agentes<sup>2</sup>. Además, los estudios de desarrollo de este nuevo fármaco demostraron un menor efecto sobre la acumulación de grasa y el metabolismo de la glucosa mediado por la insulina<sup>2</sup>. Se estudiaron la farmacocinética y la farmacodinamia de varias dosis de COBI en voluntarios sanos demostrándose un efecto similar al del RTV sobre el CYP3A, sin toxicidades limitantes a dosis entre 50-300 mg/día<sup>14</sup>. Con 50 mg de COBI, la actividad del CYP3A disminuyó un 89% y con 200 mg un 95%. Esta inhibición es similar a la obtenida con 100 mg de RTV<sup>2</sup>. COBI es un inhibidor más selectivo del CYP3A comparado con RTV y no tiene actividad frente al CYP1A2, CYP2C9 ni CYP2C19. También tiene menos actividad inhibitoria del CYP2D6 que RTV, y no induce a la 5'-di-*fosfo*-glucoronil-transferasa (UGT 1A4)<sup>2,14</sup>.

### Seguridad renal de cobicistat

COBI inhibe la excreción de creatinina en el túbulo renal a través de la inhibición de los transportadores catiónicos MATE 1<sup>15</sup>. El mecanismo es similar al descrito para la cimetidina, pirimetamina o trimetoprim<sup>16,17</sup>; tras la administración de COBI, el aumento de la creatinina sérica en algunos pacientes es el resultado de una reducción del filtrado glomerular estimado, pero sin cambios reales en la función renal<sup>15</sup>. En estudios clínicos en pacientes con infección por el VIH se evidencia una elevación de la creatinina sérica de aproximadamente el 15% del valor basal, alcanzando valores máximos en la semana 2. Por lo tanto, el seguimiento renal es esencial en pacientes que reciben COBI; de hecho, inicialmente se recomendó que se evitara el uso de esquemas de tratamiento antirretroviral (TAR) que contuvieran COBI en pacientes con un aclaramiento < 70 ml/min, aunque en datos clínicos posteriores se ha demostrado que el cambio desde atazanavir/ritonavir (ATV/r) a ATV/c y DRV/r a DRV/c fue seguro a las 96 semanas en sujetos con aclaramientos entre 50-89 ml/min<sup>18</sup>.

### Farmacocinética de darunavir potenciado con ritonavir y darunavir potenciado con cobicistat

Mathias et al<sup>14</sup> comunicaron en 2010 un estudio realizado en 31 voluntarios sanos, en el que demostraron la equivalencia de la biodisponibilidad de DRV (AUC<sub>24h</sub>, C<sub>max</sub> y C<sub>0</sub>) entre 800/150 mg de DRV/c 1 vez al día cuando se dosifican como agentes únicos comparados con 800/100 mg de DRV/r (tabla 1). Un nuevo estudio realizado también en sujetos sanos comparó DRV/c coformulado en un comprimido único en 2 formulaciones frente a DRV/r como fármacos por separado. Ambas formulaciones fueron comparables a DRV/r (800/100 mg) en C<sub>max</sub> y AUC<sub>24h</sub> de DRV. Los cocientes de la media de los mínimos cuadrados estaban entre 0,97 y 1,00, y todos los intervalos de confianza del 90% entre 80,0-125,0%<sup>19</sup>. La C<sub>0</sub> y la C<sub>min</sub> de DRV fueron ligeramente menores (26-35%) con COBI que con RTV. De las 2 formulaciones fijas se escogió una para continuar el desarrollo de la coformulación y se evidenció bioequivalencia a los fármacos por separado<sup>20</sup>. El estudio GS-US-216-0130<sup>21</sup>, donde se evaluó la eficacia y seguridad a las 24 semanas, es un ensayo de fase III de un solo brazo, que incluyó a 313 pacientes con infección por el VIH, la mayoría de ellos *naïve*, que iniciaron un TAR con DRV/c como comprimido coformulado o con ambos fármacos por separado más 2 análogos. En este estudio DRV/c fue bien tolerado. Los estudios de farmacocinética (tabla 2) y la respuesta inmunoviológica obtenida fueron similares a los de otros estudios previamente publicados de DRV/r<sup>22,23</sup>.

### Darunavir potenciado con cobicistat y absorción intestinal

Se conoce que la biodisponibilidad de DRV está influenciada por la ingesta de alimentos<sup>24,25</sup>. Así, en voluntarios sanos, la administración de DRV/r (400/100 mg) 2 veces al día durante 2 días evaluada con 4 tipos de comidas (desayuno normal, desayuno con alto conte-

**Tabla 1**

Comparación entre la farmacocinética de 800 mg de darunavir (DRV) con 150 mg de cobicistat (COBI) o 100 mg de ritonavir (RTV)

DRV (n = 31)	+150 mg COBI (media geométrica [%CV])	+100 mg RTV (media geométrica [%CV])	Cociente media geométrica/media (IC del 90%)
AUC <sub>24</sub> (ng·h/ml)	81.100 (31,0)	80.000 (34,0)	102 (97,4-106)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7.740 (21,8)	7.460 (20,3)	103 (100-106)
C <sub>24h</sub> (ng/ml)	1.330 (66,8)	1.870 (83,3)	69,4 (59,0-81,7)
C <sub>0</sub> (ng/ml)	2.400 (50,7)	2.480 (34,3)	89,4 (80,4-99,4)

AUC: área bajo la curva; C<sub>max</sub>: concentración máxima en suero; CV: coeficiente de variación; IC: intervalo de confianza.

Adaptada de referencia 14.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5671976>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5671976>

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