

Antagonistas del correceptor CCR5, inhibidores de la integrasa e inhibidores de la entrada.
(parámetros farmacocinéticos en población adulta)

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa			Inhibidores de la fusión
Nombre genérico	Maraviroc (MRV)	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	Dolutegravir (DTG)	Enfuvirtida (T-20)
Nombre comercial	<i>Celsentri</i> [®]	<i>Isentress</i> [®]	<i>Vitekta</i> [®] <i>*Stribild</i> [®] <i>*Genvoya</i> [®]	<i>Tivicay</i> [®] <i>*Triumeq</i> [®]	<i>Fuzeon</i> [®]
Fecha de autorización por la AEMPS	27/9/2007	21/12/2007	13/11/2013	12/02/2014	5/6/2003
Peso molecular y equivalencias	PM 513,67 ^Ω microM x 0,514 = mcg/mL	PM 482,51 ^Ω microM x 0,482=mcg/mL	PM 447,9 ^Ω microM x 0,447=mcg/mL	PM 441,36 ^Ω microM x 0,441= mcg/mL	PM 4492 ^Ω microM x 4,492= mcg/mL
Efecto de los alimentos	Un desayuno rico en grasa redujo el AUC un 33%. Sin embargo, dado que no hubo restricciones alimentarias en los estudios de eficacia, puede administrarse con o sin alimentos. ^Ω	Una comida con contenido en grasa moderado aumentó un 13%, 66% y 5% el AUC, C ₁₂ y Cmax. Una comida con elevado contenido graso duplicó el AUC y la Cmax. En general, los alimentos aumentaron la variabilidad farmacocinética. La administración de raltegravir tras una comida baja en grasas redujo el AUC y la C _{máx} en un 46 % y un 52 %, respectivamente ^ω Sin embargo, dado que no hubo restricciones alimentarias en los estudios de eficacia, puede administrarse con o sin alimentos. ^Ω	Al administrar elvitegravir potenciado con cobicistat y formulado con tenofovir y emtricitabina, la Cmax y el AUC tau de elvitegravir aumentaron en un 22% y un 36% con la comida ligera y en un 56% y un 91% con la comida de alto contenido graso, respectivamente ^ω	Los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC(0-∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, la Cmax en un 46%, 52% y 67% y prolongó la Tmax a 3, 4 y 5h respectivamente desde las 2h en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar Tivicay con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa ^ω	--
Biodisponibilidad Oral	23-33% ^ω 23% (dosis única 100 mg) ^ω 33% (estimada 300 mg) ^ω	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^ω	No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta ^ω	No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir ^ω	84,3 ± 15,5% ^a (vía s.c.) ^ω

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa			Inhibidores de la fusión
Nombre genérico	Maraviroc (MRV)	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	Dolutegravir (DTG)	Enfuvirtida (T-20)
Tmax	2 horas (0,5-4) ^{c,ω}	3 horas (IC90%:0,9-3,3) ^ω	--	2 a 3 horas ^ω	8 horas (3-12) ^{c,Ω}
Semivida plasmática	13,2 horas ^ω	9 horas ^Ω	8,7 a 13,7 horas ^ω	14 horas ^ω	3,8 ± 0,6 horas ^{a,ω}
Cmax	0,618 microg/mL (VIH+ asintomáticos con 300 mg/12h) ^Ω	4,5 microM (IC90%:2,0-10,2) (=2,169 microg/mL) ^ε	1,4 ± 0,39 µg/ml ^ω	3,67 mcg/mL (VIH 50 mg/día) ^Ω 4,15 microg/mL (50mg/12h) ^ψ	4,59 ± 1,5 microg/mL (VIH+) ^{a,ω}
Cmin	0,034 microg/mL (VIH+ asintomáticos con 300 mg/12h) ^Ω	0,142 microM ^Ω (= 0,068 mcg/mL) ^Ω	0,38 ± 0,22 µg/ml ^ω	1,11 mcg/mL (VIH 50 mg/día) ^Ω 2,12 microg/mL (50mg/12h) ^ψ	2,6 - 3,4 microg/mL (VIH+) ^{c,Ω}
Niveles de Cmin sugeridos como mínimo a alcanzar	0,05 microg/mL [¥]	0,015 microg/mL [¥]	--	--	No hay datos
AUC	AUC _{0-12h} : 2,550 microg.h/mL (VIH+ asintomáticos con 300 mg/12h) ^Ω	AUC _{0-12h} : 14,3 microM.h ^Ω (IC90%:7,6-26,6) (=6,89 microg/mL)	AUC tau: 18 ± 6,8 µg•h/ml ^ω	AUC ₀₋₂₄ : 53,6 mcg.h/mL ^Ω 75,1 mcg.h/mL (50mg/12h) ^ψ	55,8 ± 12,1 mcg.h/mL (VIH+) ^{a,ω}
UPP	76% ^ω	83 % ^ω	98-99% ^ω	> 99% ^ω	92% ^ω
Vd aparente	194 L. ^ω	--	--	17-20 L ^ω	5,5 ± 1,1 L ^ω
Penetración en LCR (LCR:plasma)	Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	No penetró en el cerebro en una magnitud apreciable. ^ω Las concentraciones de RAL en LCR (LCR 14,5 ng/mL; conc. plasmáticas 261 ng/mL) fueron 4,5 veces superiores a la CI ₅₀ para la cepa salvaje del virus, tomando como CI ₅₀ 3,2 ng/mL (Croteau D. AAC 2010;54:5156-5160) Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	--	Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI ₅₀) ^ω	Valores inferiores a los niveles cuantificables (<0.025 µg/mL) ^Ω Penetración insignificante ^ω Grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)
Aclaramiento total	44,0 L/h ^ω	42-78 mL/min	--	1L/h ^ω	1,4 ± 0,28 L/h ^Ω

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa			Inhibidores de la fusión
Nombre genérico	Maraviroc (MRV)	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	Dolutegravir (DTG)	Enfuvirtida (T-20)
Aclaramiento renal	10,17 L/h ^ω 8% inalterado por orina ^ω	20 mL/min 9% inalterado por orina ^ω	--	< 1% de la dosis se elimina por vía renal ^ω	Se cataboliza a sus correspondientes aminoácidos que se reciclan en el organismo. ^Ω No se ha determinado la eliminación renal, aunque probablemente sea escasa.
Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo.	No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética en función del sexo, la raza o la edad (pacientes de 16 a 65 años). La experiencia en pacientes >65 años de edad es limitada. ^ω	En general, raltegravir presenta una farmacocinética muy variable. No se requiere ajuste de dosis en función de edad, raza o sexo, dado que no se observaron variaciones significativas. ^Ω	No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética en función del sexo, la raza o la edad (pacientes de 18 a 65 años). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de elvitegravir en niños menores de 18 años. No se ha evaluado por completo la farmacocinética en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años). ^ω	No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética en función del sexo, la raza o la edad. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Tivicay en niños menores de 12 años o con menos de 40 kg de peso. Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. ^ω	La farmacocinética no se ha investigado en personas de 65 ó más años. No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética en función de la raza. El aclaramiento es un 20% inferior en el sexo femenino con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del sexo (20% superior para personas de 100 kg y 20% inferior para pacientes de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Sin embargo, estas variaciones carecen de significado clínico y no se precisa ningún ajuste posológico. ^ω
Actividad	VIH-1 con tropismo R5 ^ω	VIH-1 y VIH-2, tropismo R5, X4 y dual	VIH-1 ^ω	VIH-1 ^ω	VIH-1 ^Ω
Sustrato	CYP3A4 ^ω Glicoproteína P ^ω	UGT1A1 ^ω	CYP3A4 (vía mayor) ^ω UGT1A1/3 (vía menor) ^ω	UGT1A1 (mayoritariamente), UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 Glicoproteína-P BCRP CYP3A4 (vía menor) ^ω	Péptido que se cataboliza a aminoácidos
Inductor	--	--	--	--	--

Grupo terapéutico	Antagonistas correceptor CCR5	Inhibidores de la integrasa			Inhibidores de la fusión
Nombre genérico	Maraviroc (MRV)	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	Dolutegravir (DTG)	Enfuvirtida (T-20)
Inhibidor	Glicoproteína P (in vitro) ^ω	Estudios <i>in vitro</i> indicaron que raltegravir no es inhibidor de las UGT1A1 y 2B7, un estudio clínico ha sugerido que <i>in vivo</i> puede existir cierta inhibición de la UGT1A1 basándose en los efectos observados en la glucuronidación de la bilirrubina. Sin embargo, parece improbable que la magnitud de los efectos tenga como resultado interacciones farmacológicas clínicamente importantes. ^ω	--	OCT2 MATE OAT1, OAT3 (in vitro) In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI50 > 50 μM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores glicoproteínaP, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores .	--

^a Expresado como media ± DE si no se indica lo contrario

^b Expresado como mediana ± rango intercuartil

^c Expresado como rango

^ω Información procedente de la ficha técnica europea. EPARS: European Public Assessment Reports. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid= Con acceso [24/02/2016].

^Ω Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc). Disponible en: http://www.rxlist.com/drugs/alpha_a.htm .Con acceso [24/02/2016].

^ψ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf

^ε Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Dec 15;43(5):509-15.

[¥] Tuset M, Moltó J, Manzardo C, Molas G, García C, Codina C, Miró JM. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. (Eds). Guía Práctica del Sida. 13ª Edición. Barcelona: Ediciones Masson. 2015:527-578.

* En combinación con otros fármacos