

**Inhibidores de la integrasa.**  
(parámetros farmacocinéticos en población adulta)

Grupo terapéutico	Inhibidores de la integrasa			
Nombre genérico	Bictegravir (BIC)	Dolutegravir (DTG)	Elvitegravir (EVG)	Raltegravir (RAL)
<b>Nombre comercial</b>	*Biktarvy®	Tivicay® *Dovato® *Juluca® *Triumeq®	*Stribild® *Genvoya®	ISENTRESS®
<b>Fecha de autorización por la AEMPS</b>	10/07/2018	12/02/2014	13/11/2011	21/12/2007
<b>Peso molecular y equivalencias</b>	PM 471,4 <sup>Ω</sup> μM x 0,471= μg/mL	PM 441,36 <sup>Ω</sup> μM x 0,441= μg/mL	PM 447,9 <sup>Ω</sup> μM x 0,447=μg/mL	PM 482,51 <sup>Ω</sup> μM x 0,482= μg/mL
<b>Efecto de los alimentos</b>	Se puede administrar con o sin alimentos. La biodisponibilidad de bictegravir aumentó un 24% cuando se administró con una comida rica en grasa. <sup>ω</sup>	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. <sup>ω</sup>	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. <sup>ω</sup>	-Para RAL 400 mg dos veces al día: Una comida con contenido en grasa moderado aumentó un 13%, 66% y 5% el AUC, C <sub>12</sub> 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 Cmax en un 46 % y un 52 %, respectivamente. <sup>ω</sup> Sin embargo, dado que no hubo restricciones alimentarias en los estudios de eficacia, puede administrarse con o sin alimentos. <sup>Ω</sup> -Para RAL 1.200 mg una vez al día: Las comidas ricas y bajas en grasas tienen unos efectos similares o menores a los de la pauta de 400 mg dos veces al día. <sup>ω</sup>
<b>Biodisponibilidad Oral</b>	26,9% <sup>ω</sup>	No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir <sup>ω</sup>	No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta <sup>ω</sup>	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos <sup>ω</sup>

Grupo terapéutico	Inhibidores de la integrasa			
Nombre genérico	Bictegravir (BIC)	Dolutegravir (DTG)	Elvitegravir (EVG)	Raltegravir (RAL)
<b>Tmax</b>	2 a 4 horas <sup>Ω</sup>	2 a 3 horas <sup>ω</sup>	4 horas <sup>Ω</sup>	3 horas (IC90%:0,9-3,3) <sup>ω</sup> 1,5 a 2 horas (RAL 1.200 mg/día) <sup>ω</sup>
<b>Semivida plasmática</b>	17,3 horas <sup>ω,Ω</sup>	14 horas <sup>ω</sup>	8,7 a 13,7 horas <sup>ω</sup>	9 horas <sup>Ω</sup>
<b>Cmax</b>	6,15 µg/mL <sup>ω,Ω</sup>	3,67 µg/mL (VIH 50 mg/día) <sup>Ω</sup> 4,15 µg/mL (50 mg/12h) <sup>ψ</sup>	1,7 ± 0,4 µg/ml (Stribild®) <sup>ω</sup> 2,1 µg/ml (Genvoya®) <sup>Ω</sup>	4,5 µM (IC90%: 2,0-10,2) (= 2,169 µg/mL) <sup>£</sup> 15,7 µM (RAL 1.200 mg/día) (= 7,567 µg/mL) <sup>Ω</sup>
<b>Cmin</b>	2,61 µg/mL <sup>ω,Ω</sup>	1,11 µg/mL (VIH 50 mg/día) <sup>Ω</sup> 2,12 µg/mL (50 mg/12h) <sup>ψ</sup>	0,45 ± 0,26 µg/ml (Stribild®) <sup>ω</sup> 0,29 µg/ml (Genvoya®) <sup>Ω</sup>	0,142 µM (= 0,068 µg/mL) <sup>Ω</sup> 0,107 µM (RAL 1.200 mg/día) (= 0,052 µg/mL) <sup>Ω</sup>
<b>Niveles de Cmin sugeridos como mínimo a alcanzar</b>	--	--	--	0,015 µg/mL <sup>¥</sup>
<b>AUC</b>	102 µg.h/mL <sup>ω,Ω</sup>	AUC <sub>0-24</sub> : 53,6 µg.h/mL (VIH 50 mg/día) <sup>Ω</sup> 75,1 µg.h/mL (50 mg/12h) <sup>ψ</sup>	AUC tau: 23 ± 7,5 µg.h/ml (Stribild®) <sup>ω</sup> AUC tau: 22,8 µg.h/ml (Genvoya®) <sup>Ω</sup>	AUC <sub>0-12h</sub> : 14,3 µM.h <sup>Ω</sup> (IC90%: 7,6-26,6) (= 6,89 µg/mL) AUC <sub>0-12h</sub> : 55,3 µM.h (RAL 1.200mg una vez al día) <sup>Ω</sup>
<b>UPP</b>	> 99% <sup>ω</sup>	> 99% <sup>ω</sup>	98 - 99% <sup>ω</sup>	83 % <sup>ω</sup>
<b>Vd aparente</b>	--	17 - 20 L <sup>ω</sup>	--	--
<b>Penetración en LCR (LCR:plasma)</b>	--	Dolutegravir está presente en el líquido ceforraquídeo (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 CI50). <sup>ω</sup>	--	No penetró en el cerebro en una magnitud apreciable. <sup>ω</sup> Las concentraciones de RAL en LCR (LCR 14,5 ng/mL; conc. plasmáticas 261 ng/mL) fueron 4,5 veces superiores a la CI <sub>50</sub> para la cepa salvaje del virus, tomando como CI <sub>50</sub> 3,2 ng/mL ( <i>Croteau D. AAC 2010;54:5156-5160</i> ) Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ( <i>Letendre S Poster 430. Croi 2010</i> )
<b>Aclaramiento total</b>	--	1 L/h <sup>ω</sup>	--	42 - 78 mL/min

Grupo terapéutico	Inhibidores de la integrasa			
Nombre genérico	Bictegravir (BIC)	Dolutegravir (DTG)	Elvitegravir (EVG)	Raltegravir (RAL)
<b>Aclaramiento renal</b>	35% <sup>Ω</sup>	< 1% de la dosis se elimina por vía renal. <sup>ω</sup>	6,7% <sup>Ω</sup>	20 mL/min 9% inalterado por orina <sup>ω</sup>
<b>Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo</b>	La farmacocinética de bictegravir no se ha evaluado por completo en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad). Los análisis de población en los que se utilizaron datos farmacocinéticos combinados de estudios en adultos no identificaron diferencias clínicamente relevantes debidas a la edad, sexo o raza en las exposiciones de bictegravir. <sup>ω</sup>	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. <sup>ω</sup>	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). <sup>ω</sup>	Existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada. <sup>ω</sup> 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. <sup>Ω</sup>
<b>Actividad</b>	VIH-1 <sup>ω</sup>	VIH-1 <sup>ω</sup>	VIH-1 <sup>ω</sup>	VIH-1 y VIH-2, tropismo R5, X4 y dual
<b>Sustrato</b>	CYP3A4 UGT1A1 Glicoproteína-P BCRP <sup>ω</sup>	UGT1A1 (mayoritariamente), UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 (vía menor) Glicoproteína-P BCRP <sup>ω</sup>	CYP3A4 (vía mayor) <sup>ω</sup> UGT1A1/3 (vía menor) <sup>ω</sup>	UGT1A1 <sup>ω</sup>
<b>Inductor</b>	--	--	Elvitegravir es un inductor de escasa potencia y puede tener potencial para inducir CYP2C9 o enzimas UGT inducibles; como tal, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estas enzimas. <sup>ω</sup>	--
<b>Inhibidor</b>	OCT2 MATE1 <sup>ω</sup>	OCT2 MATE1 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 glicoproteína-P, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4. In vitro,	--	<i>In vitro</i> , raltegravir es inhibidor débil del transportador OAT1 y OAT3. 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

Grupo terapéutico	Inhibidores de la integrasa			
Nombre genérico	Bictegravir (BIC)	Dolutegravir (DTG)	Elvitegravir (EVG)	Raltegravir (RAL)
		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. <sup>ω</sup>		importantes. <sup>ω</sup>

<sup>ω</sup> 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=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=) Con acceso [05/02/2020].

<sup>Ω</sup> Información procedente de la ficha técnica americana (fuentes: FDA and First Data Bank, Inc). Disponible en: [http://www.rxlist.com/drugs/alpha\\_a.htm](http://www.rxlist.com/drugs/alpha_a.htm) .Con acceso [05/02/2020].

<sup>ψ</sup> [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204790lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf)

<sup>£</sup> 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.

<sup>¥</sup> 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.

<sup>∅</sup> Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, Thomas DA, Min SS, Chen S, Song IH, Piscitelli SC; extended ING116070 study team. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naive subjects. Clin Infect Dis. 2014 Oct;59(7):1032-7. doi: 10.1093/cid/ciu477. Epub 2014 Jun 18.

\* En combinación con otros fármacos