

Inhibidores de la proteasa (1ª parte): lopinavir/ritonavir, atazanavir y darunavir.
(parámetros farmacocinéticos en población adulta)

| Nombre genérico | Lopinavir/r (LPV/r) | Atazanavir (ATV) | Darunavir (DRV) |
|--|---|---|--|
| Nombre comercial | <i>Kaletra</i> ® | <i>Reyataz</i> ® <i>*Evotaz</i> ® | <i>Prezista</i> ® <i>*Rezolsta</i> ® <i>*Symtuza</i> ® |
| Fecha de autorización por la AEMPS | 20/03/2001 | 02/3/2004 | 12/02/2007 |
| Peso molecular y equivalencias | PM 628,80 ^Ω microM x 0,629= mcg/ml | PM 802,9 (sulfato); 704,9 (base libre) ^Ω microM x 0,803= mcg/ml | PM 593,73 ^Ω microM x 0,594= mcg/ml |
| Biodisponibilidad Oral | No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos. ^ω | 68% (57-80%) ^{&} | 37% (DRV solo, dosis única 600 mg) 82% (DRV/r 600/100 mg/12h). ^ω |
| Efecto de los alimentos | Cápsulas: en comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido moderado en grasa aumentó un 48% el AUC y los alimentos ricos en grasa la aumentaron un 97%. Solución: en comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido moderado en grasa aumentó un 80% el AUC y los alimentos ricos en grasa la aumentaron un 130%. Para favorecer la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad se debe administrar con alimentos ^ω | ATV: 400 mg/24h: en comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido ligero en grasa aumentó un 70% el AUC y los alimentos ricos en grasa la aumentaron un 35% ^Ω ATV/r: 300/100 mg/24h: en comparación con la administración en ayunas, la administración con alimentos de contenido ligero en grasa aumentó un 33% el AUC y los alimentos ricos en grasa prácticamente no la modificaron. Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad, se deberá administrar junto con alimentos | Se recomienda administrarlo con alimentos. ^ω Los alimentos aumentaron un 30% el AUC, sin que influyera el tipo de alimento. ^Ω |
| Efecto de la potenciación con ritonavir sobre la farmacocinética del IP | La coadministración de 400 mg de LPV con 50 mg de RTV dio lugar a un aumento de 77 veces en el AUC _{0-24h} de LPV. ^{&} | ATV/r 300/100 mg/24h: RTV aumentó 3.38 veces el AUC de atazanavir y 10 veces su Cmin. ^β | Aumento de 14 veces en el AUC de darunavir. ^ω La potenciación que ejerce RTV sobre la farmacocinética de DRV es independiente de la dosis, aunque la dosis mínima necesaria de RTV no ha sido determinada. ^β |
| Tmax | 4 horas (400/100 mg/12h) ^ω 6 horas (800/200 mg/24h) ^Ω | 2 horas (ATV 400 mg/24h) ^ω 2,5 horas (ATV/r 300/100 mg/24h) ^ω | 2,5-4,0 horas (DRV/r) ^ω |

| Nombre genérico | Lopinavir/r (LPV/r) | Atazanavir (ATV) | Darunavir (DRV) |
|--|---|---|---|
| Semivida plasmática | 5-6 horas ^ω | 7 horas (ATV 400 mg/24h)(VIH+) ^Ω 12 horas (ATV/r 300/100 mg/24h)(VIH+) ^ω | 15 horas (DRV/r 600/100 mg/12h) ^ω |
| Cmax | 12,3± 5,4 mcg/ml (400/100 mg/12h) ^{a, ω} 9,8 ± 3,7 mcg/ml (400/100 mg/12h)(VIH+) ^{a, Ω} 11,8± 3,7 mcg/ml (800/200 mg/24h)(VIH+) ^{a, Ω} | En VIH+: 4466 nanog/ml (ATV/r 300/100 mg/24h) ^ω 3152 ± 2231 nanog/ml (ATV 400 mg/24h) ^Ω | -- |
| Cmin | 8,1 ± 5,7 mcg/ml (400/100 mg/12h) ^{a, ω} 7,1 ± 2,9 mcg/ml (400/100 mg/12)(VIH+) ^{a, Ω} 3,2± 2,1 mcg/ml (800/200 mg/24h) (VIH+) ^{a, Ω} | En VIH+: 654 nanog/ml (ATV/r 300/100 mg/24h) ^ω 273±298 ^a nanog/ml (ATV 400 mg/24h) ^Ω | En VIH+: 2282±1168 ^a nanog/ml (DRV/r 800/100 mg/24h) ^Ω 3578±1151 ^a nanog/ml (DRV/r 600/100 mg/12h) ^Ω |
| Niveles de Cmin sugeridos como mínimo a alcanzar | En pacientes naïve: 1,0 mcg/ml [‡] En pacientes pretratados: 4,0 mcg/ml [‡] | 0,15 mcg/ml [‡] | No se ha establecido |
| AUC | AUC _{0-12h} : 113,2 ± 60,5 mcg·h/ml (400/100 mg/12h) ^{a, ω} AUC _{0-12h} : 92,6 ± 36,7 mcg·h/ml (400/100 mg/12)(VIH+) ^{a, Ω} AUC _{0-24h} : 154,1± 61,4 mcg·h/ml (800/200 mg/24h) (VIH+) ^{a, Ω} | En VIH+: AUC _{0-24h} : 44185 nanog·h/ml (ATV/r 300/100 mg/24h) ^ω AUC _{0-24h} : 22262±20159 ^a nanog·h/ml (ATV 400 mg/24h) ^Ω | En VIH+: 93026±27050 ^a nanog·h/ml (DRV/r 800/100 mg/24h) ^Ω 124698±32286 ^a nanog·h/ml (DRV/r 600/100 mg/12h) ^Ω |
| UPP | 98 - 99 % ^ω | 86% ^ω | 95% ^ω |
| Vd aparente | -- | -- | 88,1 ± 59,0 L ^a (DRV sólo, vía IV) ^ω 131 ± 49,9 L ^a (DRV/r 600/100 mg/12h) ^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) (<i>Letendre S Poster 430. Croi 2010</i>) | LCR/plasma: 0,0021 a 0,0226 ^{c, Ω} ATV ± RTV: grado 2 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>) ATV: LCR 7,9 (6,6-22 ng/mL) ^b con ATV, en comparación con 523 (283-1344 ng/mL). Concentraciones en LCR bajas (<1%) y muy variables. (<i>Best BM. AIDS 2009;23(1):83-87</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>) |

| Nombre genérico | Lopinavir/r (LPV/r) | Atazanavir (ATV) | Darunavir (DRV) |
|--|---|---|--|
| Aclaramiento total | 6 a 7 L/hora ^ω | -- | 32,8 L/hora (DRV solo 150 mg i.v.) ^ω 5,9 L/hora (DRV/r i.v.) ^ω |
| Aclaramiento renal | <3% de lopinavir inalterado ^ω | 7% de atazanavir inalterado ^ω | 7,7% de darunavir inalterado ^ω |
| Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo. | No se ha estudiado la farmacocinética en personas de edad avanzada. En pacientes adultos no se han observado diferencias con respecto a la edad y el género. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al origen étnico. ^ω | No se observó ninguna diferencia farmacocinética importante desde un punto de vista clínico asociada a la edad o al sexo. Un análisis farmacocinético poblacional de las muestras de los ensayos clínicos de Fase II no indicó ningún efecto de raza sobre la farmacocinética de atazanavir. ^ω | La farmacocinética fue similar en un rango de edad entre 18 y 75 años. La raza no influyó en la farmacocinética. Los niveles fueron mayores en mujeres que en hombres, sin que la diferencia tuviera importancia clínica. ^ω |
| Actividad frente a VIH-1 | VIH-1,2 ^ω | VIH-1,2 ^ω | VIH-1,2 ^ω |
| Sustrato | CYP3A ^ω | CYP3A4 ^ω Glucuronidación ^ω N-desalquilación, hidrólisis (menores) ^ω | CYP3A4 ^ω |
| Inductor | CYP3A (Autoinductor) ^ω CYP2C9, CYP2C19 ^ω Glucuronidación ^ω | -- | -- |
| Inhibidor | CYP3A (in vitro) potente ^ω | CYP3A4 ^ω | CYP3A, CYP2D6 ^ω Glicoproteína P ^ω |

^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 [5/12/2010].

^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 [5/12/2010].

[&] Guardiola JM, Soriano V (Eds). Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Décima Edición. Barcelona: Publicaciones Permanyer 2007.

^β Hill A, van der Lugt J, Sawyer W, Boffito M. How much ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 17 dose-ranging pharmacokinetic trials. AIDS. 2009;23(17):2237-45.

[¥] 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