

Inhibidores de la proteasa (2ª parte): ritonavir, saquinavir, fosamprenavir y tipranavir.

(parámetros farmacocinéticos en población adulta)

Nombre genérico	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Fosamprenavir (FPV)	Tipranavir (TPV)
Nombre comercial	Norvir® *Viekirax®	Invirase®	Telzir®	Aptivus®
Fecha de autorización por la AEMPS	26/08/1996	4/10/1996	12/07/2004	25/10/2005
Peso molecular y equivalencias	PM 720,95 ^Ω microM x 0,721= mcg/mL	PM 766,96 ^Ω microM x 0,767= mcg/mL	PM 623,7 ^Ω microM x 0,624= mcg/mL	PM 602,7 ^Ω microM x 0,603= mcg/ml
Biodisponibilidad Oral	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^ω	4% (1-9%) ^c en ausencia de RTV (debido a una absorción incompleta y a un amplio efecto de primer paso) ^ω No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta de SQV potenciado con RTV en humanos ^ω	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^ω	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos. ^ω
Efecto de los alimentos	En presencia de alimentos se reduce el AUC entre un 21 y un 23%. ^Ω El sabor amargo de Norvir solución puede enmascararse si se mezcla con un batido de chocolate ^ω sin alterar su biodisponibilidad. ^Ω	Los valores de AUC ₀₋₁₂ , C _{max} y C _{min} de saquinavir en condiciones de ayuno fueron un 70 % más bajos que con una comida con alto contenido en grasas. ^ω Se recomienda tomar nelfinavir con comida o dentro de las 2h postprandiales. ^Ω	Comprimidos: la administración con alimentos no modificó significativamente el AUC, por lo que puede ingerirse con o sin alimentos. Solución oral: en presencia de alimentos el AUC se redujo un 28% en comparación con su ingesta en ayunas. En adultos, se recomienda tomar la solución en ayunas y en los niños con alimentos porque mejora la tolerabilidad. ^Ω	Los alimentos mejoran la tolerabilidad, por lo que TPV/r debe administrarse con alimentos. ^ω
Efecto de la potenciación con ritonavir sobre la farmacocinética del IP.	--	RTV aumentó alrededor de 30 veces el AUC de SQV. La potenciación que ejerce RTV sobre la farmacocinética de SQV es independiente de la dosis, aunque la dosis mínima necesaria de RTV no ha sido determinada. Es importante administrarlos simultáneamente y con alimentos. ^ρ	FPV/r 700/100 mg/12h: RTV aumentó 2 veces el AUC de FPV y de 4 a 6 veces su C _{min} . ^ω La potenciación que ejerce RTV sobre la farmacocinética de APV es independiente de la dosis de RTV, aunque la dosis mínima necesaria no ha sido todavía determinada. ^ρ	Ritonavir incrementa el AUC _{0-12h} , la C _{max} y la C _{min} y disminuye el aclaramiento de tipranavir. Aumenta 29 veces el AUC de tipranavir. ^ω RTV ejerce una potenciación dosis-dependiente la farmacocinética de TPV.
Tmax	2horas (600 mg en ayunas) ^Ω 4horas (600 mg con alimentos) ^Ω	--	2 horas (FPV) ^ω 1,5 horas (IC95%: 0,75;5,0) FPV/r 700/100 mg/12h ^{b, ω}	1-5 horas ^ω

Nombre genérico	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Fosamprenavir (FPV)	Tipranavir (TPV)
Semivida plasmática	5 horas (100 mg/24h) ^{a, ω} 5 horas (100 mg/12h) ^ω 4 horas (200 mg/24h) ^ω 8 horas (200 mg/12h) ^ω 3-5 horas (600 mg/12h) ^ω	7 horas ^ω	7,7 horas (FPV) ^ω 15 – 23 horas (FPV/r) ^ω	5,5 horas en mujeres y 6,0 horas en hombres (TPV/r 500/200 mg/12h) ^ω
Cmax	0,84 ± 0,39 microg/ml ^a (100 mg/24h) ^ω 0,89 mcg/ml (100 mg/12h) 3,4 ± 1,3 mcg/ml ^a (200 mg/24h) ^ω 4,5 ± 1,3 mcg/ml ^a (200 mg/12h) ^ω 11,2 ± 3,6 mcg/ml ^a (600 mg/12h) ^ω	5208 nanog/ml (1536-14369) ^c (SQV/r 1000/100 mg/12h con comida rica en grasa) ^ω	6,08 mcg/ml (IC95%: 5,38-6,86) FPV/r 700/100 mg c/12h ^ω 7,93 mcg/ml (IC95%:7,25-8,68) FPV/r 1400/100 mg c/24h ^Ω 7,24mcg/ml (IC95%:6,32-8,28) FPV/r 1400/200 mg c/24h ^Ω	En VIH+: 94,8 ± 22,8 microM en mujeres (TPV/r 500/200 mg/12h) ^ω 77,6 ± 16,6 microM en hombres (TPV/r 500/200 mg/12h) ^ω
Cmin	0,08 ± 0,04 mcg/ml ^a (100 mg/24h) ^ω 0,22 mcg/ml (100 mg/12h) 0,16 ± 0,10 mcg/ml ^a (200 mg/24h) ^ω 0,6 ± 0,2 mcg/ml ^a (200 mg/12h) ^ω 3,7 ± 2,6mcg/ml ^a (600 mg/12h) ^ω Las Cmin disminuyen con el tiempo, posiblemente debido a la inducción enzimática, pero parecen estabilizarse al final de 2 semanas. ^ω	1179 nanog/ml (334-5176) ^c (SQV/r 1000/100 mg/12h con comida rica en grasa) ^ω	2,12 microg/ml (IC95%:1,77-2,54) (FPV/r 700/100 mg c/12h) ^ω 0,86 microg/ml (IC95%:0,74-1,01) (FPV/r 1400/100 mg c/24h) ^Ω 1,45 microg/ml (IC95%:1,16-1,81) (FPV/r 1400/200 mg c/24h) ^Ω	En VIH+: 41,6 ± 24,3 microM en mujeres (TPV/r 500/200 mg/12h) ^ω 35,6 ± 16,7 microM en hombres (TPV/r 500/200 mg/12h) ^ω
Niveles de Cmin sugeridos como mínimo a alcanzar	--	En pacientes naïve: Cmin 0,050 mcg/ml (y AUC _{0-24h} aprox. 20 mcg·h/ml). ^ω En pacientes pretratados: Cmin aprox. 0,100 microg/ml (y AUC _{0-24h} 20 mcg·h/ml). ^ω	Pacientes naïve: 0,4 mcg/ml [¥] Pacientes pretratados: 1,2 mcg/ml [¥]	20,5 mcg/ml [¥]
AUC	AUC _{24h} 6,6 ± 2,4 mcg.h/ml ^a (100 mg/24h) ^ω AUC _{12h} 6,2 mcg.h/ml ^a (100 mg/12h) ^ω AUC _{24h} 20,0 ± 5,6 mcg.h/ml ^a (200 mg/24h) ^ω AUC _{12h} 21,92 ± 6,5 mcg.h/ml ^a (200mg/12h) ^ω AUC _{12h} 77,5 ± 31,5 mcg/ml ^a (600 mg/12h) ^ω	AUC _{0-12h} 34926 nanog·h/ml (11826-105992) ^c (SQV/r 1000/100 mg/12h con comida rica en grasa) ^ω	AUC _{0-12h} 39,6 (IC95%: 34,5-45,3) mcg·h/ml (FPV/r 700/100 mg c/12h) ^ω AUC _{0-24h} 66,4 mcg·h/ml (IC95%: 61,1-72,1) (FPV/r 1400/100 mg c/24h) ^Ω AUC _{0-24h} 69,4 mcg·h/ml (IC95%: 59,7-80,8) (FPV/r 1400/200 mg c/24h) ^Ω	En VIH+: AUC _{0-12h} : 851 ± 309 microM·h en mujeres y 710 ± 207 microM·h en hombres (TPV/r 500/200 mg/12h) ^ω

Nombre genérico	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Fosamprenavir (FPV)	Tipranavir (TPV)
UPP	98-99 % ^ω	97% ^ω	90 % ^ω	>99,9% ^ω
Vd aparente	20 – 40L (dosis unica 600 mg) ^ω	700 L (tras 12 mg i.v.) ^ω	430 L (6 L/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg) ^ω	--
Penetración en LCR (LCR:plasma)	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)	Insignificante con Inivirase 600 mg/8h. ^ω SQV±RTV: 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)	Penetración insignificante ^ω Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010)	No hay estudios ^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	17,2 ± 6,6 L/h ^a (100 mg/24h) ^ω 16,1 L/h (100 mg/12h) ^ω 10,8 ± 3,1 L/h ^a (200 mg/24h) ^ω 10,0 ± 3,2 L/h ^a (200 mg/12h) ^ω 8,8 ± 3,2 L/h ^a (600 mg/12h) ^ω	1,14 l/h/Kg ^ω	--	1,15 L/h en mujeres ^ω 1,27L/h en hombres ^ω
Aclaramiento renal	< 0,1 L/h ^ω (3,5±1,8% ^a inalterado) ^Ω	(1% inalterado) ^Ω	(<1% inalterado) ^Ω	0,5% de tipranavir inalterado ^ω
Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo.	No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres. No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. ^ω	Las mujeres presentaron mayor exposición a saquinavir que los hombres (incrementos por término medio del 56 % del AUC y del 26 % de la Cmax). La edad y el peso corporal no pudieron explicar estas diferencias. Los datos limitados de ensayos clínicos controlados realizados con el régimen posológico aprobado no indican que existan diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre sexos ^ω No se ha investigado el efecto de la raza ni se ha estudiado en pacientes de edad avanzada. ^Ω	No se han observado diferencias en la farmacocinética entre voluntarios sanos y pacientes. ^Ω No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en pacientes de edad avanzada. ^ω No se han observado variaciones relacionadas con la edad o la raza. ^Ω	Los datos sugieren un perfil farmacocinético similar en pacientes de edad avanzada y comparable entre razas. Los niveles fueron mayores en mujeres que en hombres, sin que ello justifique la necesidad de un ajuste de dosis ^ω
Actividad	VIH-1,2, pero se utiliza como potenciador farmacocinético. ^ω	VIH-1,2 ^ω	VIH-1,2 ^{ω,Ω}	VIH-1,2 ^ω
Sustrato	CYP3A4 ^ω CYP2D6 ^ω	CYP3A4 ^ω Glicoproteína P ^ω	CYP3A4 ^ω	Glicoproteína P ^ω

Nombre genérico	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)	Fosamprenavir (FPV)	Tipranavir (TPV)
Inductor	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19	--	--	Glicoproteína P (potente) ^ω
Inhibidor	CYP3A4 (potente) ^ω CYP2D6 (potente) ^ω CYP2B6 (in vitro) ^ω Glicoproteína P ^ω	CYP3A4 (potente) ^ω Glicoproteína P (potente) ^ω	CYP3A4 ^ω	CYP3A4 ^ω Glicoproteína P (débil) ^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 [05/03/2016].

^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 [05/03/2016].

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

[¶]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