

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

(Parámetros farmacocinéticos en población adulta)

Nombre genérico	Doravirina (DOR)	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirina (ETR)	Rilpivirina (RPV)
Nombre comercial	Pifeltro® *Delstrigo®	Nevirapina EFG Viramune®	Efavirenz EFG Sustiva® *Atripla®	Intelligence®	Edurant® *Eviplera® *Juluca® *Odefsey®
Fecha de autorización por la AEMPS	04/02/2019	05/02/1998	08/05/1999	05/09/2008	28/11/2011
Peso molecular y equivalencias	PM 425,75 ^Ω μM x 0,425= μg/mL.	PM 266,30 ^Ω μM x 0,266= μg/mL.	PM 315,68 ^Ω μM x 0,316= μg/mL.	PM 435,28 ^Ω μM x 0,435= μg/mL.	PM 402,88 ^Ω μM x 0,403= μg/mL.
Biodisponibilidad oral	64% ^{Ω, ω}	93 ± 9% ^{a, ω} (comprimidos) 75% ^Ω (liberación retardada) 91 ± 8% ^{a, ω} (solución oral)	--	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^ω	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ^Ω
Efecto de los alimentos	Se puede administrar con o sin alimentos. La biodisponibilidad de una dosis única de 100 mg de doravirina aumentó en un 16% cuando se administró junto con una comida rica en grasas. ^ω	Se puede administrar con o sin alimentos (al administrar nevirapina con un desayuno rico en grasas, el grado de absorción fue comparable al observado en condiciones de ayuno).	Administrar en ayunas. En voluntarios no infectados, la biodisponibilidad de una dosis única de 600 mg de efavirenz en forma de cápsulas duras aumentó en un 22% cuando se les administraba junto con una comida de alto contenido en grasas y en un 17% cuando se les administraba una comida normal, si se compara con la biodisponibilidad de una dosis de 600 mg administrada en ayuno. Puede administrarse con alimentos como vehículo, mezclado con dos cucharillas de café de ciertos alimentos como vehículos (compota de manzana, gelatina de uva, yogurt, o leche infantil) cumplió los criterios de bioequivalencia para el AUC. ^ω	El AUC de etravirina disminuyó aproximadamente un 50% cuando se administró en ayunas, en comparación con la administración después de una comida. Por lo tanto, INTELENCE debe administrarse después de una comida. ^ω	Debe administrarse con una comida para lograr una absorción óptima. La exposición a rilpivirina fue un 40% inferior cuando se administró sin alimentos comparado con una comida calórica normal (533 kcal) o hipercalórica (928 kcal). Cuando se administró solamente con una bebida hiperproteica, la exposición fue un 50% inferior que con comida. ^Ω

Nombre genérico	Doravirina (DOR)	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirina (ETR)	Rilpivirina (RPV)
Tmax	2 horas ^{Ω, ω}	4 horas ^ω 24 horas (lib retard) ^Ω	3 - 5 horas ^ω	4 horas ^ω 2,5 - 4 horas ^Ω	4 - 5 horas ^ω
Semivida plasmática	15 horas ^{Ω, ω}	25 - 30 horas (tras dosis múltiples) 45 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo ^ω	40 - 55 horas (tras dosis múltiples) 52 - 76 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo ^ω	30 - 40 horas ^ω	45 horas ^ω 50 horas ^Ω
Cmax	0,962 µg/ml ^Ω	5,74 µg/ml (5,00-7,44) (200 mg/12h) ^ω 2,06 µg/ml (lib retard) ^Ω	12,9 ± 3,7 µM (VIH+) ^{a, ω}	--	--
Cmin	0,396 µg/ml ^Ω	3,73 µg/ml (3,20-5,08) (200 mg/12h) ^ω	5,6 ± 3,2 µM (1,77 µg/ml) (VIH+) ^{a, ω}	205 ± 342 ng/mL (VIH+) ^{a, Ω}	79 ± 35 ng/ml (VIH+) ^{a, Ω}
Niveles de Cmin sugeridos como mínimo a alcanzar	No ha sido determinado	3,5 µg/mL ^ω	1 µg /mL	No ha sido determinado	No ha sido determinado
AUC	16,1 µg.h/ml ^Ω	109,0 µg.h/ml ^ω (96,0-143,5) (200 mg/12h) ^ω 161 µg.h/ml (lib retard) ^Ω	184 ± 73 µM·h (58,14 µg.h/mL) ^{a, ω}	AUC 12h: 3.742 ± 4.314 ng.h/mL (VIH+) ^{a, Ω}	AUC 12h: 2.232 ± 851 ng.h/mL (VIH+) ^{a, Ω}
UPP	76% ^{Ω, ω}	60% ^{ω, Ω}	99,5 - 99,75% ^ω	99,9% ^ω	99,7% ^ω
Vd aparente	60,5 L ^{Ω, ω}	1,21 ± 0,09 L/kg (i.v.) ^Ω	--	--	--
Penetración en LCR (LCR:plasma)	No se ha evaluado.	45% ± 5% ^{ω, Ω} Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010).	0,69% (entre 0,26 y 1,19%) ^ω Las concentraciones de EFV en LCR exceden la CI ₅₀ para la cepa salvaje del virus: LCR/plasma: 0,005 (IQR 0,0026-0,0076; n=69). CSF/ CI ₅₀ : 26 (IQR 8-41), tomando CI ₅₀ =0,51 ng/mL (Best BM. J. Antimicrob. Chemother. (2010) doi: 10.1093/jac/dkq434) 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).	Datos en VIH+: CSF 7,24 ^b (rango 3,59-17,9) ng/mL (> IC50 –rango 0,39-2,4 ng/mL-en todos los pacientes) CSF:plasma 0,01 (rango 0,005-0,03). ^Σ Datos en VIH+: ETR total en LCR 9,5 (IQR 6,4, 26,4) ^b ng / ml y ETR libre en LCR 0,13 (IQR 0,08, 0,27) ng /ml ^b , respectivamente. ETR libre puede no alcanzar concentraciones óptimas para inhibir la replicación del VIH en el SNC. ^Ψ	CSF 0,8 ng/mL (95% CI: 0,7-1,0), CSF: plasma 1,4%, niveles > EC90 en 11/13 pacientes (85%) ^{&}

Nombre genérico	Doravirina (DOR)	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirina (ETR)	Rilpivirina (RPV)
Aclaramiento total	--	Autoinducción: el aclaramiento oral aparente aumenta de 1,5 a 2 veces tras 2 - 4 semanas de tratamiento. ^ω	--	--	--
Aclaramiento renal	6% inalterado ^Ω	3% inalterado ^Ω	1% inalterado	No se detectó etravirina intacta en la orina ^ω	<1% inalterado ^ω
Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo	No existen diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de doravirina en función de la edad (18 a 78 años), el sexo y la raza/etnia, insuficiencia renal leve a grave (aclaramiento de creatinina (CLcr) > 15 ml/min, estimado por Cockcroft-Gault), o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). Se desconoce la farmacocinética de doravirina en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal o sometidos a diálisis, insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) o <18 años de edad. ^ω	Se observó en mujeres un aclaramiento 13,8% inferior al observado en hombres. Esta diferencia no se considera clínicamente significativa. Dado que ni el peso corporal ni el índice de Masa Corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del género no puede explicarse por el tamaño corporal. No parece que afecte la edad ni la raza a la farmacocinética. No se ha investigado específicamente en pacientes de edad superior a 65 años. ^ω	Datos limitados sugieren que las mujeres y los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz; sin embargo, no parecen ser menos tolerantes a efavirenz. No se han realizado estudios farmacocinéticos en ancianos. En pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isoenzima CYP2B6, puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas, sin embargo no puede excluirse la posibilidad de que aumente la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas. ^ω	La farmacocinética de etravirina no difiere considerablemente en los intervalos de edad (18 a 77 años) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores. No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. El número de mujeres que participaron en los ensayos fue limitado. No se observaron diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas. ^ω	El análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de rilpivirina no varía en los diferentes intervalos de edad analizados (18 a 78 años); con sólo 3 pacientes de 65 años o más. No es necesario ajustar la dosis de EDURANT® en la población de edad avanzada. No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. No se observaron diferencias en función de la raza. ^ω
Actividad	VIH-1 ^ω	VIH-1 ^ω	VIH-1 ^ω	VIH-1 ^ω	VIH-1 ^ω
Sustrato	CYP3A ^ω	CYP3A ^ω CYP2B6 ^Ω Glucuronidación (débil) ^ω	CYP3A4 y CYP2B6 (principales) ^ω Glucuronidación ^ω	CYP3A4 (principalmente) CYP2C9 CYP2C19 ^ω UDPGT ^ω	CYP3A ^ω

Nombre genérico	Doravirina (DOR)	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirina (ETR)	Rilpivirina (RPV)
Inductor	CYP3A4 (débil) ^ω	CYP3A (autoinductor) ^ω CYP2B6 ^ω	CYP3A4, CYP2B6 y UGT1A1 CYP2C19 y CYP2C9; sin embargo, también se ha observado inhibición in vitro y el efecto neto de la co-administración con sustratos de estas enzimas no está claro.	CYP3A4 (débil) ^ω	--
Inhibidor	--	--	CYP450, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 (in vitro). ^ω CYP2D6 y CYP1A2 (a concentraciones muy superiores a las alcanzadas en clínica). ^ω	CYP2C9 y CYP2C19 (débil) ^ω Glicoproteína P (débil) ^ω	Glicoproteína P (in vitro) ^ω MATE-2K ^ω

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

^b Expresado como mediana

^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 [02/02/2020].

^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 [02/02/2020].

* En combinación con otros fármacos.

[&] Mora-Peris B, Watson V, Vera JH, Weston R, Waldman AD, Kaye S, Khoo S, Mackie NE, Back D, Winston A. Rilpivirine exposure in plasma and sanctuary site compartments after switching from nevirapine-containing combined antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2014;69(6):1642-7. doi: 10.1093/jac/dku018. Epub 2014 Feb 11.

^Σ Tiraboschi JM1, Niubo J, Vila A, Perez-Pujol S, Podzamczar D. Etravirine concentrations in CSF in HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2012;67(6):1446-8. doi: 10.1093/jac/dks048. Epub 2012 Feb 22.

^Ψ Nguyen A, Rossi S, Croteau D, Best BM, Clifford D, Collier AC, Gelman B, Marra C, McArthur J, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Ellis RJ, Grant I, Capparelli E, Letendre S; CHARTER Group. Etravirine in CSF is highly protein bound. J Antimicrob Chemother. 2013 May;68(5):1161-8. doi: 10.1093/jac/dks517. Epub 2013 Jan 20.