

# Interacciones medicamentosas de darunavir

José Moltó<sup>a,b</sup>, Marta Valle<sup>b,c</sup> y Bonaventura Clotet<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Fundación Lluita contra la Sida. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Centre d'Investigació del Medicament. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Centre d'Investigació del Medicament. Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Fundación IrsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

**Darunavir es un nuevo inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que ha demostrado tener una gran utilidad en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH. Darunavir se metaboliza por el citocromo P450 hepático, por lo que su administración con dosis bajas de ritonavir resulta en un marcado incremento en la exposición a éste y permite reducir el número de comprimidos y de dosis diarias. Tanto darunavir como ritonavir actúan como inhibidores a la vez que sustratos del citocromo CYP3A4, por lo que son susceptibles de presentar interacciones medicamentosas con un amplio número de fármacos comúnmente usados en los pacientes infectados por el VIH. El objetivo de esta revisión es el de resumir los principales estudios llevados a cabo para evaluar dichas interacciones y servir de guía para el manejo del tratamiento con darunavir/ritonavir en la práctica clínica.**

**Palabras clave:** Darunavir. Interacciones medicamentosas.

Pharmacological interactions with darunavir

**Darunavir is a new HIV protease inhibitor that has been shown to be highly useful in HIV-infected patients. This drug is primarily metabolized by the liver through the cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) isozyme and consequently coadministration with low doses of ritonavir markedly increases exposure and allows both daily doses and pill burden to be reduced. Both darunavir and ritonavir act as inhibitors and substrates of CYP3A4 and may therefore present pharmacological interactions with a large number of drugs commonly used in HIV-infected patients. The present review aims to summarize the main studies that have evaluated drug interactions and to provide recommendations on treatment with darunavir/ritonavir in clinical practice.**

**Key words:** Darunavir. Drug-drug interactions.

Correspondencia: Dr. J. Moltó.  
Fundació Lluita contra la Sida. Unidad VIH.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: jmoltó.fls.gezmantrias@gencat.cat

## Introducción

Darunavir (DRV) es un nuevo inhibidor de la proteasa (IP) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que ha demostrado tener una gran actividad antirretroviral frente a cepas virales, tanto salvajes como con resistencia a los IP previamente disponibles<sup>1</sup>. La eficacia clínica del tratamiento con DRV ha quedado reflejada en diferentes ensayos clínicos realizados en pacientes en situación de fracaso virológico a pesar de estar recibiendo tratamiento con otros IP, así como en pacientes que iniciaban tratamiento antirretroviral por primera vez<sup>2-4</sup>. Fruto de ello, DRV ha sido recientemente aprobado por las autoridades reguladoras para el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH.

Como la mayor parte de los IP actualmente disponibles, DRV sufre un metabolismo oxidativo por el sistema del citocromo P450 hepático y, de forma casi exclusiva, por la isoenzima CYP3A4<sup>5,6</sup>. Por ello, su administración con un inhibidor del CYP3A4, como el ritonavir, produce un incremento en la exposición a DRV. En un estudio realizado en voluntarios sanos en el que se administró una dosis única de DRV (600 mg) con o sin ritonavir (100 mg/12 h), la coadministración con ritonavir se tradujo en un aumento en el área bajo la curva (AUC) de DRV de 14 veces respecto a la administración de DRV solo<sup>5</sup>. Por otro lado, dosis mayores de ritonavir no han demostrado producir una mayor potenciación de la concentración de DRV comparado con la dosis de 100 mg 2 veces al día (bid)<sup>6</sup>. En consecuencia, la dosis aprobada de DRV para su uso clínico es de 600 mg/12 h, coadministrada con 100 mg de ritonavir. Está pues recomendado asociar siempre 100 mg de ritonavir en cada toma, independientemente de si la pauta fuese DRV/r 600/100 bid como en pautas 800/100 qd, si bien en esta última la dosis total diaria de ritonavir sería la mitad.

El hecho de que DRV sea metabolizado por el citocromo P450, así como su coadministración con ritonavir, hacen que pueda haber un importante número de interacciones farmacológicas con otros medicamentos que comparten esta vía metabólica, así como con un elevado número de sustancias que pueden actuar como inductores o inhibidores del citocromo P450. En esta revisión se resumen los principales estudios llevados a cabo para evaluar dichas interacciones (tabla 1).

Es importante tener en cuenta que muchos de los estudios que se resumen a continuación fueron realizados en grupos de voluntarios sanos y usando dosis de DRV/ritonavir (r) inferiores a la dosis finalmente aprobada para su uso clínico (600/100 mg bid). Sin embargo, en los estudios de búsqueda de dosis se observó como la exposición a DRV

TABLA 1. Principales estudios realizados acerca de las interacciones medicamentosas de darunavir/ritonavir (DRV/r)

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado	Dosis de DRV/r	N	Medicamento evaluado	AUC	C <sub>min</sub>	Recomendación	Referencia
<b>Fármacos IP del VIH</b>								
Indinavir	800 mg bid	400/100 mg bid	9 <sup>a</sup>	Indinavir	↑ 23%	↑ 125%	En caso de intolerancia, valorar reducir la dosis de indinavir a 600 mg bid	5
				Darunavir	↑ 24%	↑ 44%		
Saquinavir/r	1.000/100 mg bid	400/100 mg bid	14 <sup>a</sup>	Saquinavir	↔	↔	Coadministración no recomendada	8
				Darunavir	↓ 26%	↓ 42%		
Lopinavir/r	400/100 mg bid	1.200/100 mg bid	29	Lopinavir	↔	↑ 23%	Coadministración no recomendada	9
				Darunavir	↓ 38%	↓ 51%		
Atazanavir/r	300/100 mg qd	400/100 mg bid	23 <sup>a</sup>	Atazanavir	↔	↑ 52%	Interacción no relevante clínicamente	10
				Darunavir	↔	↔		
<b>Fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no análogos de los nucleósidos</b>								
Efavirenz	600 mg qd	300/100 mg bid	12 <sup>a</sup>	Efavirenz	↑ 21%	↑ 17%	Interacción no relevante clínicamente	11
				Darunavir	↓ 13%	↓ 31%		
Nevirapina	200 mg bid	400/100 mg bid	8	Nevirapina	↑ 27%	↑ 47%	Interacción no relevante clínicamente	12
				Darunavir	↑ 24%	↔		
Etravirina	200 mg bid	600/100 mg bid	10	Etravirina	↓ %30	↓ %30	Interacción no relevante clínicamente	13
				Darunavir	↔	↔		
<b>Fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH análogos de los nucleósidos/nucleótidos</b>								
Tenofovir	300 mg qd	300/100 mg bid	12 <sup>a</sup>	Tenofovir	↑ 22%	↑ 37%	Interacción no relevante clínicamente	14
				Darunavir	↔	↑ 24%		
Didanosina	400 mg qd	600/100 mg bid	17 <sup>a</sup>	Didanosina	↓ 9%		Interacción no relevante clínicamente	15
				Darunavir	↔	↔		
<b>Fármacos inhibidores de la entrada del VIH</b>								
Enfuvirtida	90 mg bid	600/100 mg bid	292	Darunavir	↔		Interacción no relevante clínicamente	16
Maraviroc	150 mg bid	600/100 mg bid	12 <sup>a</sup>	Maraviroc	↑ 405%		Reducir la dosis de maraviroc a 150 mg bid	17
				Darunavir	↔	↔		
<b>Fármacos inhibidores de la integrasa del VIH</b>								
Elvitegravir	125 mg qd (± ritonavir 100 mg qd)	600/100 mg bid	33	Darunavir	↓ 11%	↓ 17%	Interacción no relevante clínicamente	18
				Elvitegravir	↑ 11%	↑ 18%		
<b>Fármacos antiarrítmicos</b>								
Digoxina	0,4 mg dosis única	600/100 mg bid	8 <sup>a</sup>	Digoxina	↑ 60%		Monitorizar la concentración plasmática y la toxicidad de digoxina	5

TABLA 1. Principales estudios realizados acerca de las interacciones medicamentosas de darunavir/ritonavir (DRV/r) (Cont.)

Medicamento coadministrado	Dosis del medicamento coadministrado	Dosis de DRV/r	N	Medicamento evaluado	AUC	C <sub>min</sub>	Recomendación	Referencia
Claritromicina	500 mg bid	600/100 mg bid	17 <sup>a</sup>	Claritromicina	↑ 17%	↑ 154%	Reducir de la dosis de claritromicina en presencia de insuficiencia renal	19
Ketoconazol	200 mg bid	400/100 mg bid		Ketoconazol	↑ 212%	↑ 868%	No exceder una dosis máxima diaria de 200 mg qd de ketoconazol	20
				Darunavir	↑ 42%	↑ 73%		
<b>Fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b>								
Pravastatina	40 mg en dosis única	600/100 mg bid	14 <sup>a</sup>	Pravastatina	↑ 81%		Iniciar el tratamiento con la menor dosis de pravastatina y aumentar en función de la respuesta y de la toxicidad	21
Atorvastatina	40 mg qd sola o 10 mg qd en combinación	300/100 mg bid	15 <sup>a</sup>	Atorvastatina	↑ ↑ <sup>b</sup>	↑ ↑ <sup>b</sup>	Dosis inicial de atorvastatina de 10 mg qd y aumentar en función de la respuesta	22
				Darunavir	↔	↔		
<b>Fármacos anticonceptivos hormonales</b>								
Etinilestradiol/noretindrona	35 µg/1 mg qd	600/100 mg bid	19 <sup>a</sup>	Etinilestradiol	↓ 44%	↓ 62%	Uso de métodos anticonceptivos adicionales	23
				Noretindrona	↓ 14%	↓ 30%		
<b>Fármacos antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones</b>								
Omeprazol	20 mg qd	400/100 mg bid	16 <sup>a</sup>	Darunavir	↔	↔	Interacción no relevante clínicamente	24
Ranitidina	150 mg bid	400/100 mg bid	16 <sup>a</sup>	Darunavir	↔	↔	Interacción no relevante clínicamente	24
<b>Fármacos opiáceos</b>								
Metadona	50-200 mg qd	600/100 mg bid	16 <sup>a</sup>	R-metadona	↓ 15%	↓ 15%	Interacción no relevante clínicamente Monitorizar síntomas abstinencia opiáceos	25
<b>Fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa 5</b>								
Sildenafil	100 mg solo o 25 mg en combinación	400/100 mg bid	16 <sup>a</sup>	Sildenafil	↑ ↑ <sup>c</sup>		No exceder la dosis de 25 mg de sildenafil cada 48 h	26
<b>Fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>								
Paroxetina	20 mg qd	400/100 mg bid	16 <sup>a</sup>	Paroxetina	↓ 39%	↓ 37%	Monitorizar eficacia del tratamiento antidepresivo	27
				Darunavir	↔	↔		
Sertralina	50 mg qd	400/100 mg bid	16 <sup>a</sup>	Sertralina	↓ 49%	↓ 49%	Monitorizar eficacia del tratamiento antidepresivo	27
				Darunavir	↔	↔		

AUC: área bajo la curva; bid: 2 veces al día; C<sub>min</sub>: concentración mínima; IP: inhibidores de la proteasa; qd: 1 vez al día; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup>Voluntarios sanos.

<sup>b</sup>El AUC de atorvastatina con la dosis de 40 mg qd fue similar a la observada con atorvastatina 10 mg qd combinada con DRV/r 300/100 mg bid.

<sup>c</sup>El AUC de sildenafil con la dosis de 100 mg solo fue similar a la observada con sildenafil 25 mg combinado con DRV/r 400/100 mg bid.

no aumentaba proporcionalmente con cada aumento de la dosis del fármaco<sup>7</sup>.

## Fármacos antirretrovirales: inhibidores de la proteasa

Aunque el uso de esquemas de tratamiento antirretroviral con 2 IP potenciados con ritonavir no se traduce en una mayor eficacia virológica respecto a la observada con el uso de un solo IP potenciado, la coadministración de DRV/r con otros IP puede dar lugar a diferentes interacciones medicamentosas que es interesante conocer.

### Indinavir

La coadministración de indinavir (IDV) (800 mg bid) con DRV/r (400/100 mg bid) en un grupo de voluntarios sanos resultó en un aumento del AUC de IDV y DRV, que fue del 24 y el 23%, respectivamente<sup>5</sup>. Del mismo modo, la concentración mínima ( $C_{\min}$ ) de IDV aumentó un 125% y la de DRV lo hizo un 44%. Por ello, aunque no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los 2 IP cuando se administran conjuntamente, es necesario monitorizar la seguridad del tratamiento, pudiendo valorarse reducir la dosis de IDV de 800 a 600 mg bid en el caso de que aparezcan acontecimientos adversos relacionados con éste.

### Saquinavir

La interacción entre saquinavir (SQV)/r (1.000/100 mg bid) y DRV/r (400/100 mg bid) se evaluó en un grupo de voluntarios sanos<sup>8</sup>. Aunque la exposición a SQV no se modificó por la coadministración con DRV en ese estudio, el AUC y la  $C_{\min}$  de DRV disminuyeron un 26 y un 42%, respectivamente. Esta interacción podría ser clínicamente significativa, por lo que la coadministración de ambos IP no se recomienda en la actualidad.

### Lopinavir

La administración conjunta de lopinavir (LPV)/r (400/100 mg bid) y DRV/r (1.200/100 mg bid) se tradujo en un marcado descenso de la exposición a DRV, con una disminución del AUC de cerca del 40% comparada con el AUC de DRV observada con DRV/r 600/100 mg bid sin LPV/r en un grupo de pacientes infectados por el VIH<sup>9</sup>. Por el contrario, los parámetros farmacocinéticos de LPV no se modificaron significativamente respecto a su administración sin DRV/r. El descenso observado en la exposición a DRV puede resultar clínicamente relevante, por lo que se desaconseja la coadministración de DRV/r y LPV/r.

### Atazanavir

La interacción entre DRV/r (400/100 mg bid) y atazanavir (ATV) (300 mg 1 vez al día [qd]) se evaluó en un ensayo clínico con 23 voluntarios sanos<sup>10</sup>. ATV no modificó significativamente la exposición a TMC114 ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ , AUC). Por el contrario, la adición de TMC114/rtv aumentó la  $C_{\min}$  de ATV un 52% comparada con la observada con ATV/r (300/100 mg qd). Aunque, en general, el tratamiento fue bien tolerado, 9 pacientes lo interrumpieron, en su mayor parte debido a hiperbilirrubinemia. Los autores concluyen que, si es clínicamente necesario, TMC114 puede combinarse con ATV 300 mg qd sin necesidad de ajuste de dosis.

### Tipranavir

Aunque no se ha realizado ningún estudio formal acerca de la posible interacción entre DRV/r y tipranavir (TPV)/r, la profunda interacción entre TPV y el resto de los IP hace prever un descenso importante en la exposición a DRV, por lo que esta combinación no se recomienda en la práctica clínica.

## Fármacos antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

Efavirenz, nevirapina y etravirina (TMC125) son todos agentes inductores del CYP3A4 y, por ello, podrían disminuir la exposición a DRV cuando son administrados conjuntamente con DRV/r.

### Efavirenz

La administración de DRV/r (300/100 mg bid) conjuntamente con efavirenz (EFV) (600 mg qd) en un grupo de voluntarios sanos resultó en un descenso del AUC y de la  $C_{\min}$  de DRV de un 13 y un 31% respecto a la administración de DRV/r (300/100 mg bid) sin EFV<sup>11</sup>. Por el contrario, el AUC y la  $C_{\min}$  de EFV aumentaron en un 21 y un 17%, respectivamente, respecto a su administración sin DRV/r.

### Nevirapina

La interacción entre DRV/r (400/100 mg bid) y nevirapina (NVP) (20 mg bid) se estudió en un grupo de pacientes infectados por el VIH en tratamiento estable con NVP<sup>12</sup>. La combinación de ambos fármacos resultó en un aumento del AUC de DRV y de NVP que fue de un 24 y un 27%, respectivamente. Esta diferencia no se considera clínicamente importante, por lo que no se recomienda ajustar las dosis de DRV/r o NVP cuando se administran conjuntamente.

### Etravirina

La interacción entre DRV/r y etravirina (TMC125) se evaluó en un grupo de 10 pacientes infectados por el VIH a quienes se administró DRV/r (600/100 mg bid) conjuntamente con TMC125 (200 mg bid) durante 28 días<sup>13</sup>. No hubo diferencias en la exposición a DRV comparado con controles históricos. Por el contrario, el AUC y la  $C_{\min}$  de TMC125 disminuyeron un 30% al administrarla conjuntamente con DRV/r. A pesar de este descenso en la exposición a TMC125, la interacción no parece tener relevancia clínica, por lo que no se recomienda ningún ajuste de dosis en este contexto.

## Fármacos antirretrovirales: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos

Puesto que la vía de eliminación de zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina es fundamentalmente renal y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el citocromo P450, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre estos fármacos y DRV/r<sup>5</sup>.

### Tenofovir

La interacción entre DRV/r (300/100 mg bid) y tenofovir (300 mg qd) se evaluó en un grupo de voluntarios sanos incluidos en un estudio con diseño cruzado y con una fase de lavado<sup>14</sup>. En este estudio, la exposición a DRV no se modificó significativamente por la coadministración con tenofovir. Por el contrario, DRV/r incrementó el AUC de tenofovir en un 22%. Esta interacción es similar a la descrita entre LPV/r y tenofovir, y no hace necesario modificar las dosis de ninguno de los 2 fármacos cuando se administran conjuntamente.

### Didanosina

DRV/r (600/100 mg bid) y didanosina (ddl) (400 mg qd) se administraron conjuntamente en un grupo de voluntarios sanos<sup>15</sup>. ddl se administró con el estómago vacío y DRV/r se administraba 2 h más tarde, con alimentos. En ese estudio no se observaron cambios significativos en la exposición a DRV o a ddl, por lo que no es necesario un ajuste de dosis cuando ambos fármacos son coadministrados.

## Fármacos antirretrovirales: inhibidores de la entrada del VIH

### Enfuvirtida

Aunque se ha descrito un aumento en la exposición a los IP en los pacientes en tratamiento concomitante con enfuvirtida, esta interacción no se ha observado en el caso de DRV/r en los pacientes infectados por el VIH que participaron en los estudios POWER<sup>16</sup>.

### Maraviroc

El antagonista de los receptores CCR5 maraviroc es sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína P. La interacción entre DRV/r (600/100 mg bid) y maraviroc (150 mg bid) se evaluó en un estudio realizado con voluntarios sanos<sup>17</sup>. La coadministración de ambos medicamentos se tradujo en un marcado aumento de la exposición a maraviroc, sin que se observaran diferencias en la exposición a DRV respecto a un grupo de controles históricos. Como resultado, se recomienda disminuir la dosis de maraviroc de 300 a 150mg bid cuando se administra conjuntamente con DRV/r.

## Fármacos antirretrovirales: inhibidores de la integrasa

### Raltegravir

No hay estudios formales que evalúen la posible interacción entre DRV/r y el inhibidor de la integrasa del VIH raltegravir. Sin embargo, raltegravir no ejerce ningún efecto sobre la actividad del citocromo P450 y, por otra parte, es metabolizado por la UGT, cuya actividad no se ve modificada por DRV/r. Por ello, no es previsible que haya interacciones clínicamente relevantes entre ambos fármacos. De hecho, un importante número de pacientes de los estudios BENCHMRK recibieron esta combinación de raltegravir y DRV/r.

### Elvitegravir

Elvitegravir se metaboliza principalmente por el citocromo P450 y, de forma secundaria, por glucuronidación.

La interacción entre DRV/r y elvitegravir (GS-9137) se evaluó en un grupo de 33 voluntarios sanos que fueron aleatorizados a recibir DRV/r (600/100 mg bid), elvitegravir/r (125/100 mg qd) o DRV/r (600/100 mg bid) más elvitegravir (125 mg)<sup>18</sup>. La administración conjunta de DRV/r y elvitegravir se tradujo en un aumento del AUC y de la  $C_{min}$  de elvitegravir de un 11 y un 18%, y en un descenso del AUC y la  $C_{min}$  de DRV de un 11 y un 17%, respectivamente, sin que estas diferencias fueran significativas.

## Fármacos antiarrítmicos

### Digoxina

La interacción entre DRV/r (600/100 mg bid) y digoxina (0,4 mg en dosis única) se estudió en un grupo de voluntarios sanos<sup>5</sup>. Cuando se combinaron ambos fármacos, el AUC de digoxina aumentó un 60%, lo que hace que cuando ambos fármacos tengan que ser coadministrados, sea recomendable monitorizar la concentración plasmática de digoxina y la toxicidad del fármaco.

## Fármacos antibióticos

### Claritromicina

La coadministración de DRV/r (400/100 mg bid) y claritromicina (500 mg bid) en un grupo de voluntarios sanos produjo un aumento del AUC y de la  $C_{min}$  de claritromicina de un 57 y de un 174%, respectivamente, sin que la exposición a DRV se modificara significativamente<sup>19</sup>. La concentración plasmática del metabolito activo de claritromicina (14-hidroxi-claritromicina) se redujo hasta valores indetectables al administrarla con DRV/r. Como resultado, no se recomienda ningún ajuste de las dosis de claritromicina cuando se administra conjuntamente con DRV/r en pacientes con una función renal dentro de la normalidad. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal debe considerarse la reducción de la dosis de claritromicina.

## Fármacos antimicóticos

### Ketoconazol

Ketoconazol es un potente inhibidor a la vez que un sustrato del CYP3A4, por lo que al ser coadministrado con DRV/r pueden producirse interacciones de gran complejidad. Cuando ketoconazol (200 mg bid) y DRV/r (400/100 mg bid) se administraron conjuntamente en un grupo de voluntarios sanos, el AUC de ketoconazol y de DRV aumentaron un 212 y un 42%, respectivamente, comparado con la administración de cada fármaco por separado<sup>20</sup>. Por ello, aunque los cambios en la exposición a DRV no se consideran relevantes, es necesario no exceder una dosis diaria de ketoconazol de 200 mg qd cuando ambos fármacos han de ser coadministrados.

### Itraconazol

Al igual que ketoconazol, itraconazol es inhibidor y sustrato del CYP3A4, por lo que la administración conjunta de itraconazol y DRV/r puede resultar en un aumento de la exposición a ambos fármacos. Por tanto, no se reco-

mienda exceder una dosis máxima diaria de itraconazol de 200 mg qd en este contexto<sup>5</sup>.

### Voriconazol

Voriconazol se metaboliza por las isoenzimas del citocromo P50 CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4, que pueden ser inducidas por ritonavir. Así, aunque esta interacción no se ha estudiado formalmente, la combinación de voriconazol y DRV/r podría llevar a un descenso de la concentración de voriconazol. A menos que el balance beneficio-riesgo no lo justifique, voriconazol no se debe coadministrar con DRV/r<sup>5</sup>.

## Fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Lovastatina y simvastatina son fármacos muy dependientes del CYP3A4 para su metabolismo, por lo que la inhibición de dicha isoenzima por DRV/r puede resultar en un aumento considerable de sus concentraciones y en un mayor riesgo de efectos secundarios incluyendo miopatía e incluso rhabdomiólisis. Como consecuencia, la administración simultánea de DRV/r con lovastatina o simvastatina está contraindicada<sup>5</sup>.

### Pravastatina

La administración simultánea de pravastatina (40 mg en dosis única) y DRV/r (600/100 mg bid) en un grupo de voluntarios sanos resultó en un aumento del AUC de pravastatina del 81%, comparado con la administración de la misma dosis de pravastatina sola, observándose una gran variabilidad entre sujetos<sup>21</sup>. Así, cuando ambos medicamentos han de ser coadministrados, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja de pravastatina e ir aumentándola en función de la respuesta y la toxicidad.

### Atorvastatina

La influencia de DRV/r en la farmacocinética de atorvastatina se evaluó en un ensayo clínico con voluntarios sanos<sup>22</sup>. Cuando se combinaron atorvastatina (10 mg qd) y DRV/r (300/100 mg bid), el AUC de atorvastatina fue sólo un 15% inferior a la observada con atorvastatina 40 mg qd sin DRV/r. Por otra parte, los parámetros farmacocinéticos de TMC114 no se vieron modificados por la atorvastatina. Estos resultados hacen recomendable emplear una dosis inicial de atorvastatina de 10 mg qd, pudiéndose incrementar gradualmente si es necesario.

## Fármacos anticonceptivos hormonales

El efecto de DRV/r (600/100 mg bid) en la concentración del anticonceptivo compuesto por etinilestradiol/noretindrona (35 µg/1mg qd) se evaluó en 19 voluntarias sanas<sup>23</sup>. En ese estudio el AUC de etinilestradiol disminuyó un 44% comparado con su administración sin DRV/r, lo que hace recomendable el uso de métodos anticonceptivos alternativos en las mujeres tratadas con DRV/r. Del mismo modo, es conveniente monitorizar los signos de deficiencia estrogénica en las mujeres que están recibiendo estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo.

## Fármacos antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones

El efecto de omeprazol (20 mg qd) y ranitidina (150 mg bid) en la farmacocinética de TMC114/r (400/100 mg bid) se evaluó en un ensayo clínico que incluyó 16 voluntarios sanos y 3 períodos de tratamiento<sup>24</sup>. En este estudio, ni omeprazol ni ranitidina modificaron significativamente la exposición a TMC114, lo que permite administrar conjuntamente estos fármacos sin que sea necesario ningún ajuste de las dosis.

## Fármacos narcóticos opiáceos

La interacción entre DRV/r y metadona se estudió en un grupo de voluntarios no infectados por el VIH en tratamiento crónico con metadona (50-200 mg qd), al que se añadió DRV/r (600/100 mg bid) durante 1 semana<sup>25</sup>. Según los resultados del estudio, la administración de DRV/r produjo un descenso del 15% en el AUC y en la  $C_{min}$  del isómero R de metadona. Aunque esta interacción no se considera como relevante, 4 de los participantes experimentaron síntomas relacionados con la abstinencia a los opiáceos. Atendiendo a los datos farmacocinéticos y clínicos –a priori– no sería necesario un ajuste de dosis de metadona al instaurar tratamiento con DRV/r. No obstante, tal y como se viene haciendo en la práctica clínica, es conveniente un seguimiento clínico próximo de estos pacientes por si fuese necesario realizar un ajuste en la terapia de mantenimiento de alguno de ellos.

## Fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa 5

Sildenafil, vardenafil y tadalafilo son metabolizados por el CYP3A4, por lo que deben usarse con precaución cuando se administran conjuntamente con DRV/r. En un estudio realizado en voluntarios sanos, la exposición a sildenafil fue comparable entre la administración de 100 mg de sildenafil solo o 25 mg de sildenafil coadministrado con DRV/r (400/100 mg bid)<sup>26</sup>. De este modo, si es necesario administrarlos en pacientes en tratamiento con DRV/r, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg cada 48 h, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg cada 72 h, o dosis únicas de tadalafilo no superiores a 10 mg cada 72 h<sup>5</sup>.

## Fármacos tuberculostáticos

Rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, y puede producir un importante descenso de la concentración de DRV. Por ello, no se recomienda la administración simultánea de DRV/r y rifampicina<sup>5</sup>.

Rifabutina es inductor y sustrato de las enzimas del citocromo P450. Por tanto, es previsible que el uso simultáneo de rifabutina con DRV/r incremente la exposición a rifabutina y disminuya la exposición a DRV. Aunque no hay estudios formales, se desaconseja el uso de la dosis habitual de rifabutina en pacientes en tratamiento concomitante con DRV/r, ya que puede asociarse con intolerancia a ésta. En esta situación, es recomen-

dable administrar rifabutin a dosis de 150 mg a días alternos<sup>5</sup>.

## Fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La interacción entre DRV/r y los antidepresivos sertralina y paroxetina se evaluó en un estudio realizado en voluntarios sanos<sup>27</sup>. Ni paroxetina (20 mg qd) ni sertralina (50 mg qd) modificaron los parámetros farmacocinéticos de DRV/r (40/100 mg bid). Sin embargo, al administrarse simultáneamente con DRV/r hubo un descenso en el AUC de paroxetina y de sertralina que fueron de un 39 y un 49%, respectivamente. Este descenso en la exposición a los antidepresivos puede hacer necesario un incremento de la dosis, en función de la respuesta terapéutica obtenida. Del mismo modo, es recomendable monitorizar la respuesta al tratamiento antidepresivo en los pacientes en tratamiento estable con sertralina o paroxetina que inician tratamiento con DRV/r.

## Interacciones con otros fármacos

Como se ha comentado, DRV y ritonavir son inhibidores del CYP3A4, por lo que es esperable un aumento de la concentración plasmática, con un aumento de su efecto terapéutico, pero también de la posibilidad de aparición de efectos secundarios, de los fármacos que son metabolizados mayoritariamente por esta vía. Por ello, está contraindicada la administración simultánea de DRV/r con otros fármacos cuyo aclaramiento sea muy dependiente de la actividad del CYP3A4. Éste es el caso de medicamentos como el de los antihistamínicos (astemizol y terfenadina), los derivados ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina), agentes procinéticos (como cisaprida), algunos neurolépticos (como pimozida), algunos hipnóticos (como midazolam o triazolam) o algunos antiarrítmicos (como amiodarona, bepridilo, quinidina o lidocaína sistémica)<sup>5</sup>. Por el mismo motivo, aunque su administración con DRV/r no se considera contraindicada, es recomendable iniciar el tratamiento con la menor dosis posible y monitorizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con algunos fármacos como los anticoagulantes (warfarina), antagonistas de los canales del calcio (felodipino, nifedipino, nicardipino), inmunosupresores (ciclosporina, sirolimus o tacrolimus) o esteroides (dexametasona, fluticasona budesonida), cuando estos fármacos se administran simultáneamente con DRV/r<sup>5</sup>.

Por el contrario, fármacos como los antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o como el hipérico son agentes inductores del citocromo P450, por lo que su administración con DRV/r podría llevar a una reducción en la exposición a DRV. Por ello, se desaconseja la administración conjunta de DRV/r con estos fármacos<sup>5</sup>.

## Conclusión

DRV es un nuevo IP para el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH. Las posibles interacciones de DRV/r con otros fármacos comúnmente empleados en esta población se han evaluado en un amplio número de estudios,

por lo que se espera que los resultados de éstos, resumidos en la presente revisión, sean de utilidad para el uso de DRV/r en la práctica clínica.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. De Meyer S, Azijn H, Surleraux D, et al. TMC114, a novel human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor active against protease inhibitor-resistant viruses, including a broad range of clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2314-21.
2. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007;369:1169-78.
3. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.
4. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Veronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-97.
5. PREZISTA® (darunavir). Ficha técnica. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prezista/prezista.htm>
6. Sekar V, Spinosa-Guzmán S, Lefebvre E, et al. Cincinical Pharmacology of TMC114 – a new HIV protease inhibitor. 16th International AIDS Conference. Toronto, 2006 (abstract TUPE0083).
7. Sekar V, De Meyer S, Vangeneudgen T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analyses of TMC114 in the POWER 1 and POWER 2 trials in treatment-experienced HIV-infected patients. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, 2006 (abstract J-121).
8. Sekar V, Lefebvre E, Spinosa-Guzmán S, et al. Pharmacokinetic interaction between the HIV protease inhibitors TMC114 and saquinavir, in the presence of low-dose of ritonavir. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Toronto, 2006 (abstract 959).
9. Sekar V, Lefebvre E, Boogaerts G, et al. Pharmacokinetic interaction between the protease inhibitors TMC114 and lopinavir/ritonavir. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 2006 (abstract A-367).
10. Sekar V, De Marez T, Spinosa-Guzmán S, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and atazanavir in healthy volunteers. 10th European AIDS Conference. Dublin, 2005 (abstract PE4.3/4).
11. Sekar V, De Pauw M, Marien K, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/r and efavirenz in healthy volunteers. *Antivir Ther*. 2007;12:509-14.
12. Sekar V, Lefebvre E, Marien K, et al. Pharmacokinetic interaction between the antiretroviral agents TMC114 and nevirapine, in the presence of low-dose ritonavir. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Toronto; 2006 (abstract 956).
13. Boffito M, Winston A, Fletcher C, et al. Pharmacokinetics (PK) and antiretroviral (ARV) response to TMC114/r and TMC125 combination in patients with high level viral resistance. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, 2006 (abstract 575c).
14. Hoetelmans R, Mariën K, De Pauw M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:655-61.
15. Sekar V, Spinosa-Guzmán S, De Paepe E, et al. Pharmacokinetic interaction trial between darunavir in combination with low-dose of ritonavir and didanosine. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007 (abstract WEPEB012).
16. Sekar V, De Paepe E, Vangeneudgen T, et al. Absence of an interaction between the potent HIV protease inhibitor TMC114 and the fusion inhibitor enfuvirtide in the POWER 3 analysis. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Lisboa, 2006 (abstract 54).
17. Abel S, Ridgeway G, Hamlin J, et al. An open, randomised, 2-way crossover study to investigate the effect of darunavir/ritonavir on the pharmacokinetics of Maraviroc in healthy subjects 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, 2007 (abstract 55).
18. Mathias A, Shen G, Enejosa J, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between ritonavir-boosted GS-9137(elvitegravir) and darunavir/r. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Sydney, 2007 (abstract TUPDB03).

19. Sekar V, Guzmán S, De Pauwn M, et al. The pharmacokinetic interaction between clarithromycin and TMC114/ritonavir in healthy subjects. The 2006 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Baltimore, 2006 (abstract PI-61).
20. Sekar V, Lefebvre E, De Pauwn M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114 and ketoconazole, in the absence and presence of low-dose ritonavir. 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Toronto, 2006 (abstract P960).
21. Sekar VJ, Spinosa-Guzmán S, Marien K, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction between the new HIV protease inhibitor darunavir (TMC114) and the lipid-lowering agent pravastatin. 8th International Workshop on Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, 2007 (abstract 55).
22. Hoetelmans R, Lasure A, Koester A, et al. The effect of TMC114, a potent next-generation HIV protease inhibitor, with low-dose ritonavir on atorvastatin pharmacokinetics. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, 2005 (abstract H-865).
23. Sekar V, Lefebvre E, Spinosa-Guzmán S, et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and TMC114, a new protease inhibitor. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 2006 (abstract A-0368).
24. Sekar V, Lefebvre E, De Paepe E, et al. Pharmacokinetic interaction of darunavir boosted with ritonavir and omeprazole or ranitidine in human immunodeficiency virus-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:958-61.
25. Sekar V, Malt M, De Paepe E, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir (TMC114), a new protease inhibitor, and methadone. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006 (abstract P294).
26. Sekar V, Lefebvre E, De Marez T, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114, a new protease inhibitor and sildenafil. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 2006 (abstract A-0369).
27. Sekar V, De Paepe E, De Marez T, et al. Pharmacokinetic interaction between darunavir (TMC114), a new protease inhibitor, and the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine and sertraline. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006 (abstract P295).