

# Farmacocinética e interacciones del raltegravir

Maria Mercè Placeres Alsina<sup>a</sup>, Montse Tuset Creus<sup>a</sup> y José M. Miró<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Cátedra de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

**Raltegravir es el primer inhibidor de la integrasa aprobado para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 en pacientes adultos con evidencia de replicación viral a pesar de estar recibiendo terapia antirretroviral. Se administra por vía oral a una dosis de 400 mg cada 12 h, con o sin alimentos. Se elimina mayoritariamente por glucuronidación mediante la UGT1A1 y no tiene efecto inhibidor ni inductor en las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático, por lo que presenta escaso riesgo de interacciones farmacológicas con la mayoría de los fármacos de uso habitual, como metadona, antifúngicos azólicos o fármacos para tratar la disfunción eréctil. Los estudios de interacción con otros antirretrovirales demuestran que raltegravir puede emplearse en combinación con tenofovir, efavirenz, atazanavir, ritonavir o tipranavir/ritonavir sin que se requiera ajuste de dosis. En combinación con rifampicina se recomienda valorar el aumento de dosis de raltegravir a 800 mg/12 h. Los inhibidores de la bomba de protones aumentan las concentraciones plasmáticas de raltegravir (exposición o área bajo la curva 3 veces mayor), por lo que se recomienda evitar, en lo posible, su uso combinado. Raltegravir es un fármaco bien tolerado y no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave ni en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave.**

**Palabras clave:** Raltegravir. Inhibidores de la integrasa. Antirretrovirales. Interacciones. Farmacocinética. Citocromo P450.

Pharmacokinetics and interactions of raltegravir

**Raltegravir is the first integrase inhibitor approved for the treatment of HIV-1 infection in pretreated adults with evidence of viral replication despite receiving antiretroviral therapy. Raltegravir is administered orally at a dose of 400 mg every 12 hours, with or without food. This drug is mainly eliminated through UGT1A1-mediated glucuronidation and is not an inhibitor or inducer of the**

**main liver cytochrome P450 isoenzymes; consequently there is virtually no risk of pharmacological interactions with most commonly used drugs such as methadone, azole antifungal agents or drugs used to treat erectile dysfunction. Studies of interaction with other antiretroviral agents show that raltegravir can be used in combination with tenofovir, efavirenz, atazanavir, ritonavir or tipranavir/ritonavir without the need for dose adjustments. When combined with rifampicin, the dose of raltegravir should be increased to 800 mg/12 h. Proton pump inhibitors increase plasma levels of raltegravir (a 3-fold increase in exposure or AUC levels), and consequently their combined use should be avoided as far as possible. Raltegravir is well tolerated and does not require dose adjustments in patients with severe renal impairment or mild-to-moderate liver impairment. There are no studies in patients with severe liver impairment.**

**Key words.** Raltegravir, integrase inhibitors, antiretroviral drugs, interactions, pharmacokinetics, cytochrome P450.

## Introducción

Raltegravir o MK-0518 (RGV) es el primer fármaco de una nueva clase de antirretrovirales, los inhibidores de la integrasa, recientemente aprobado para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1 en pacientes pretratados adultos con evidencia de replicación viral a pesar de estar recibiendo terapia antirretroviral. La dosis aprobada es de 400 mg administrados 2 veces al día, por vía oral, con o sin alimentos<sup>1</sup>. Su estructura química se muestra en la figura 1.

RGV tiene una elevada actividad in vitro contra la integrasa del VIH, e inhibe su actividad de transferencia de cadena con una  $CI_{50}$  de  $33 \pm 23$  nmol en presencia de un 50% de suero humano<sup>2</sup>. En estudios in vitro, posee una selectividad más de 1.000 veces mayor por la integrasa que por las polimerasas implicadas en la replicación del

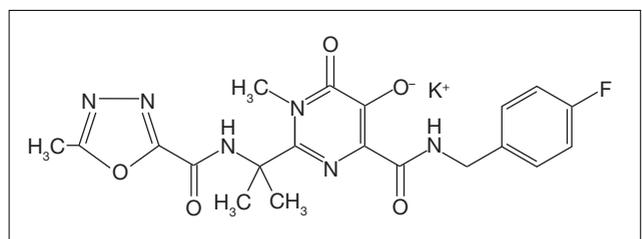


Figura 1. Estructura química de raltegravir.

Correspondencia: Dra M. Tuset.  
Servicio de Farmacia. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mtuset@clínic.ub.es

ADN celular. RGV es activo contra cepas del VIH resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI), no análogos de nucleósidos (NNRTI) e inhibidores de la proteasa (IP); presenta sinergia con otros antirretrovirales y es activo contra virus con tropismo positivo tanto para CCR5 como para CXCR4.

RGV se elimina principalmente mediante metabolismo, por glucuronidación, y no tiene efecto inhibitor ni inductor en las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático, por lo que presenta un perfil favorable de interacciones farmacológicas<sup>1</sup>.

En los ensayos clínicos, la mayor parte de los efectos adversos de RGV referidos han sido transitorios y de intensidad media o moderada<sup>1</sup>. Los más frecuentes, ocurridos en ensayos de fase II y III, sin relación de causalidad probada con el fármaco, fueron diarrea (16,6%), náuseas (9,9%), cefalea (9,7%) y fiebre (4,7%).

## Farmacocinética de raltegravir

Las principales características farmacocinéticas de RGV se resumen en la tabla 1.

### Absorción

La concentración plasmática máxima de raltegravir se obtiene aproximadamente unas 3 h tras la ingesta del fármaco en ayunas<sup>1</sup>. No se ha establecido su biodisponibilidad absoluta.

En los estudios realizados con RGV en voluntarios sanos, los parámetros farmacocinéticos de área bajo la curva (AUC), concentración plasmática máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) y concentración de fármaco en plasma a las 12 h de la administración ( $C_{12\text{h}}$ ) aumentaron proporcionalmente para dosis entre 100 y 800 mg, lo que indica que la biodisponibilidad y el aclaramiento plasmático del fármaco son independientes de la dosis administrada<sup>3</sup>. El aumento proporcional se mantuvo hasta dosis de 1.600 mg para AUC y  $C_{\text{máx}}$ , y fue más débil para  $C_{12\text{h}}$  a mayores dosis. Tras la administración de RGV en dosis única de 200 mg o más, la media geométrica de  $C_{12\text{h}}$  excedió el valor 33 nmol/l; la  $CI_{95}$  conseguida in vitro con un 50% de suero humano<sup>4</sup>. La razón entre el AUC tras la administración de RGV en dosis única y en equilibrio estacionario, conocida como índice de acumulación, fue cercana a 1 y ocurrió lo mismo para

$C_{\text{máx}}$ , lo que significa que en un régimen de dosis múltiple se produce poca o nula acumulación de fármaco<sup>5</sup>. Para  $C_{12\text{h}}$ , el índice de acumulación medio osciló entre 1,2 y 1,6. El estado de equilibrio estacionario se alcanzó tras los primeros 2 días de tratamiento.

En estudios en monoterapia en pacientes con VIH positivo, la media geométrica de los valores de AUC,  $C_{\text{máx}}$  y  $C_{12\text{h}}$  hallados tras 10 días de tratamiento con 400 mg de RGV administrados cada 12 h, fue 14,2  $\mu\text{mol/l}$ , 4,5  $\mu\text{mol/l}$  y 145 nmol/l, respectivamente<sup>6</sup>.

En los ensayos de fase III se evidenció una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos de RGV<sup>1</sup>. Se registraron coeficientes de variación entre individuos para  $C_{12\text{h}}$  del 212%, mientras que la variabilidad intraindividual para el mismo parámetro fue del 122%.

### Influencia de los alimentos

Raltegravir puede ser administrado con o sin alimentos<sup>1</sup>. El efecto de éstos en la absorción del fármaco es impreciso.

Los datos obtenidos en un ensayo de fase II indican que la absorción de RGV no se ve afectada por la ingestión de alimentos<sup>3</sup>. En ese estudio aleatorizado y de diseño cruzado, se incluyó a 20 voluntarios sanos, que recibieron una dosis única de 400 mg de RGV en ayunas o junto con una comida de elevado contenido graso. En presencia de alimentos, el AUC de RGV aumentó un 19% y la  $C_{12\text{h}}$  fue 8,5 veces mayor, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  se redujo un 34% y el tiempo en alcanzar la  $C_{\text{máx}}$  ( $t_{\text{máx}}$ ) fue 7,3 h mayor. Se concluyó que la ingestión de alimentos ricos en grasas modifica la velocidad de absorción, pero no la cantidad de fármaco absorbida.

Los resultados obtenidos en posteriores estudios de administración de RGV tras la ingestión de alimentos de contenido graso variable han sido heterogéneos<sup>1</sup>. Al administrar RGV tras ingerir una comida rica en grasas, se observaron aumentos en el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  del fármaco de aproximadamente 2 veces el valor obtenido en ayunas, mientras que la  $C_{12\text{h}}$  se vio aumentada unas 4,1 veces. Al administrar múltiples dosis de RGV tras una comida de contenido moderado en grasas, el AUC del fármaco no se vio afectada en un grado clínicamente significativo; se observó un aumento del 13% respecto a la obtenida en ayunas. La  $C_{12\text{h}}$  y la  $C_{\text{máx}}$  fueron un 66 y un 5% superiores, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La administración de RGV tras la ingestión de comida de bajo contenido graso redujo el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  del fármaco en un 46 y un 52%, respectivamente, mientras que la  $C_{12\text{h}}$  permaneció básicamente invariable<sup>1</sup>.

Con alimentos aumenta la variabilidad farmacocinética, respecto a su administración en ayunas<sup>1</sup>. No es aconsejable masticar, triturar o partir los comprimidos de RGV<sup>1</sup>.

### Distribución

Raltegravir se une aproximadamente en un 83% a proteínas plasmáticas<sup>1</sup>. No se conoce si atraviesa la placenta ni si es excretado en leche materna en humanos, pero sí se ha evidenciado en ratas su secreción durante la lactancia. En ratas, RGV no penetró en el cerebro en una magnitud apreciable<sup>1</sup>.

### Metabolismo

Raltegravir se elimina principalmente por metabolismo, con un componente menor de eliminación renal<sup>7</sup>. Su vía

TABLA 1. Parámetros farmacocinéticos de raltegravir

Parámetro	Media (IC del 90%)
$C_{\text{máx}}$ ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>a</sup>	4,5 (2,0-10,2)
$C_{12\text{h}}$ ( $\mu\text{mol/l}$ ) <sup>a</sup>	0,142 (0,088-0,229)
AUC <sub>0-12h</sub> ( $\mu\text{mol/l} \times \text{h}$ ) <sup>a</sup>	14,2 (7,6-26,6)
$t_{1/2}$ (h) <sup>b</sup>	11,8
$t_{\text{máx}}$ (h) <sup>a</sup>	1,7 (0,9-3,3)

AUC: área bajo la curva;  $C_{\text{máx}}$ : concentración plasmática máxima;  $C_{12\text{h}}$ : concentración del fármaco tras 12 h de su administración; IC: intervalo de confianza;  $t_{\text{máx}}$ : tiempo en alcanzar la  $C_{\text{máx}}$ .

<sup>a</sup>Parámetros obtenidos en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 positivo, tras 10 días de tratamiento en monoterapia con 400 mg de raltegravir (RGV) administrados cada 12 h<sup>6</sup>.

<sup>b</sup>Parámetros obtenidos en estudios en voluntarios sanos, tras administrar RGV 400 mg/12 h en régimen de dosis múltiple durante 10 días<sup>4</sup>.

principal de metabolización es la glucuronidación por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) mayoritariamente, con participación de las isoformas UGT1A3 y UGT1A9 de la enzima<sup>1</sup>. Los metabolitos glucuronidados no tienen actividad. No se produce metabolismo oxidativo del fármaco en los microsomas hepáticos humanos.

### Eliminación

En un estudio con marcación radiactiva realizado en 8 voluntarios sanos, raltegravir fue excretado en un 51% por heces y un 32% en orina<sup>7</sup>. Del 32% del fármaco presente en orina, un 9% se halló como RGV en forma libre, mientras que el 23% restante correspondió a su derivado glucurónico. En heces sólo se recuperó fármaco en su forma libre, probablemente procedente de la hidrólisis de RGV glucurónico secretado en la bilis. La eliminación de radiactividad fue rápida, ya que se recuperó la mayor parte de la dosis administrada en las muestras recogidas durante las primeras 24 h tras la administración. El RGV libre representó el 70% de la radiactividad total detectada en plasma; el resto correspondió a la forma unida a glucurónico.

La concentración máxima plasmática de RGV disminuye de forma bifásica<sup>3</sup>. Su semivida de eliminación presenta una primera fase de duración cercana a 1 h, seguida de una segunda fase de eliminación beta con una semivida de aproximadamente 9 h. El aclaramiento renal de RGV obtenido en estudios de fase I fue de 42-78 ml/min<sup>4</sup>. Su aclaramiento estimado sólo por filtración sería de 20 ml/min. Al ser los aclaramientos observados mayores, podría esperarse la posibilidad de excreción activa del fármaco.

### Situaciones especiales

**Población pediátrica.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de raltegravir en pacientes menores de 16 años de edad<sup>1</sup>. Actualmente se encuentra en curso el primer ensayo clínico multicéntrico de fase I/II para evaluar la eficacia y la seguridad de RGV en niños y adolescentes con seropositivos pretratados<sup>8</sup>.

**Población geriátrica.** Los ensayos clínicos de raltegravir no incluyeron a suficientes pacientes de 65 o más años como para poder determinar si se observa en ellos una respuesta distinta a la obtenida en individuos más jóvenes<sup>1</sup>.

**Insuficiencia renal.** Dado que raltegravir se elimina del organismo mayoritariamente por metabolización, el fármaco es bien tolerado por los pacientes con insuficiencia renal<sup>1</sup>. Tras un estudio en el que se administró una dosis única de RGV a 10 pacientes con un aclaramiento plasmático de creatinina inferior a 30 ml/min y a 10 voluntarios sanos, se concluyó que la insuficiencia renal grave no altera el perfil farmacocinético del fármaco, por lo que no se requiere ajuste de dosis en esta condición<sup>9</sup>. El AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de RGV resultaron ser un 15 y un 32% mayores en los voluntarios sanos, mientras que la  $C_{12\text{h}}$  se halló un 28% más elevada en los pacientes con insuficiencia renal. Las diferencias en los valores de la semivida plasmática del fármaco no fueron clínicamente importantes entre los 2 grupos tratados. La semivida de fase alfa fue ligeramente mayor (un 24%) y la de fase beta fue moderadamente más prolongada (un 51%) en los pacientes con la función renal alterada. Se desconoce si la molécula de RGV puede

ser dializable, por lo que se recomienda evitar la administración del fármaco antes de una sesión de diálisis<sup>1</sup>.

**Insuficiencia hepática.** Se considera que no hay diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes en el comportamiento de raltegravir entre pacientes con la función hepática moderadamente alterada e individuos sanos, por lo que no se requiere ajuste de dosis en pacientes con la función hepática leve o moderadamente alterada<sup>1</sup>. Los ensayos de RGV en fase III incluyeron un 16% de pacientes con hepatitis B o C crónica activa, siempre y cuando sus valores de transaminasas no fueran más de 5 veces mayores que el límite superior de normalidad. Se observaron incrementos de la aspartatoaminotransferasa (AST), la alaninaminotransferasa (ALT) y la bilirrubina total en el 26, el 27 y el 12% de los pacientes coinfectados, respecto al 9, el 8 y el 7% del resto. El efecto de alteraciones hepáticas graves en la farmacocinética de RGV no ha sido estudiado.

**Embarazo y lactancia.** Raltegravir es considerado un fármaco de categoría C<sup>1</sup>. Sólo se han desarrollado estudios de su papel en el embarazo en ratas y conejos, en ambas especies animales se demostró el paso del fármaco a la placenta, sin evidencia de efectos en el peso y la supervivencia de los fetos. Se advirtió una mayor incidencia de aparición de costillas supernumerarias en los fetos de rata, tras la exposición de éstos a dosis de RGV 3 veces superiores a la dosis humana recomendada. Se ignora el riesgo potencial de la exposición fetal a RGV en humanos. Se desconoce si el fármaco es secretado en la leche humana, pero sí se ha evidenciado su secreción durante la lactancia en ratas<sup>1</sup>. De todos modos, no se recomienda la lactancia materna a mujeres infectadas por el VIH, a fin de evitar la transmisión del virus.

### Otros factores.

– Raza. No se han observado diferencias del comportamiento de raltegravir entre los individuos de distintas razas participantes en los estudios realizados<sup>1</sup>.

– Sexo. En un estudio de fase I realizado para caracterizar las posibles diferencias farmacocinéticas de raltegravir entre 15 varones y 6 mujeres, se observó que la exposición total al fármaco, obtenida por comparación de los valores de AUC, es similar en ambos sexos<sup>4</sup>. La  $C_{\text{máx}}$  resultó ser un 27% más elevada en las mujeres. Los valores de  $C_{12\text{h}}$  fueron un 58% inferiores en la muestra femenina, mientras que la semivida terminal aparente fue una media de 6 h más prolongada en mujeres. Se concluye que dichas diferencias pueden minimizarse en un régimen de dosis múltiples, ya que la mayor semivida puede compensar la disminución de  $C_{12\text{h}}$ .

– Polimorfismo de la UGT1A1. Raltegravir se metaboliza mayoritariamente por la enzima UGT1A1<sup>1</sup>. Se ha estudiado el comportamiento farmacocinético de RGV en pacientes que presentan un polimorfismo en el promotor del gen que codifica para UGT1A1, que da lugar al alelo UGT1A1\*28. Los pacientes homocigotos para UGT1A1\*28 presentan una baja actividad transcripcional de la enzima, que tiene como consecuencia un aumento de los sustratos no conjugados, como ocurre en el síndrome de Gilbert<sup>10</sup>. Se compararon los valores de AUC y  $C_{12\text{h}}$  de RGV entre 30 individuos con genotipo \*28/\*28 y 27 sujetos con genotipo natural<sup>1</sup>. La razón de las medias geométricas del AUC del fármaco en ambos grupos fue 1,41, mientras que

el valor del mismo parámetro para  $C_{12h}$  fue 1,91. A pesar de que los individuos con \*28/\*28 presentaron valores de  $C_{12h}$  casi 2 veces mayores a los del genotipo salvaje, no se considera necesario ajustar la dosis de RGV en sujetos con una actividad reducida de la UGT1A1 por polimorfismo genético.

## Interacciones

Raltegravir no actúa como inhibidor de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A ni tiene capacidad para inducir el CYP3A<sup>11</sup>. El fármaco tampoco es inhibidor de UGT1A1 y UGT2B7 ni inhibe el transporte mediado por la glucoproteína P<sup>1</sup>. Según estos datos, RGV no debería modificar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450, las uridina difosfato glucuronosiltransferasas o bien transportados por la glucoproteína P, como la metadona, los analgésicos opiáceos, las estatinas, los antifúngicos azólicos y los agentes para tratar la disfunción eréctil.

Al ser metabolizado por la UGT1A1, se espera que se puedan presentar interacciones entre RGV y fármacos inductores (por ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital) o inhibidores (por ej., atazanavir) de esta enzima<sup>1</sup>.

Los principales estudios de interacción con raltegravir se resumen en la tabla 2.

### Interacciones con fármacos antirretrovirales

*Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos.* En estudios de coadministración de raltegravir y tenofovir en voluntarios sanos<sup>12</sup>, el AUC del inhibidor de la integrasa aumentó un 49% y su  $C_{máx}$  un 64% respecto al tratamiento en monoterapia, sin que se modificara la  $C_{12h}$ . Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se redujeron levemente (un 10% el AUC, un 23% la  $C_{máx}$  y un 13% su  $C_{24h}$ ). Se desconoce el mecanismo por el que tiene lugar la interacción, ya que tenofovir es principalmente eliminado por filtración glomerular y secreción tubular activa. La combinación, en general, fue bien tolerada y no se espera que estas alteraciones puedan tener importancia clínica.

En un ensayo de fase II, se combinó RGV con un régimen optimizado de base formado por lamivudina y teno-

fovir<sup>13</sup>. Los parámetros farmacocinéticos de RGV AUC,  $C_{máx}$  y  $C_{12h}$  estaban ligeramente elevados en comparación con los obtenidos en monoterapia (el 41, el 33 y el 42%, respectivamente). La farmacocinética de lamivudina fue similar entre los pacientes que recibieron combinaciones con RGV y los que recibieron el fármaco comparador, efavirenz. Se consideró que los aumentos producidos en los parámetros de RGV fueron consecuencia de la interacción del inhibidor de la integrasa con tenofovir.

*Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.* Se investigó la interacción de raltegravir con ritonavir y con efavirenz (EFV) en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en voluntarios sanos<sup>14</sup>. Los individuos recibieron una dosis única de 400 mg de RGV antes y después de la administración de dosis múltiples de ritonavir y de efavirenz. EFV redujo de forma moderada el AUC, la  $C_{máx}$  y la  $C_{12h}$  de RGV (un 36% los dos primeros y un 21% la última), sin alterar el valor de la semivida de eliminación. Se considera que la interacción observada carece de significación clínica.

Etravirina (ETV), nuevo NNRTI en fase de investigación clínica, induce la glucuronidación<sup>15</sup>. En un estudio abierto, realizado en 19 voluntarios sanos, se demostró que RGV no modifica la farmacocinética de ETV, mientras que el NNRTI disminuyó los parámetros farmacocinéticos de RGV de manera modesta. La razón de las medias geométricas para ETV coadministrada con RGV en relación con ETV sola fue de 1,10 para AUC<sub>12h</sub>, 1,04 para  $C_{máx}$  y 1,17 para  $C_{12h}$ . En el caso de RGV coadministrado con ETV en relación con RGV solo, los correspondientes valores fueron de 0,90 para AUC<sub>12h</sub>, 0,89 para  $C_{máx}$  y 0,66 para  $C_{12h}$ . La coadministración de ETV y RGV en general fue bien tolerada y no se estimó necesario ajustar la dosis. En estudios posteriores, realizados en la fase de acceso expandido de RGV, se confirma que la coadministración con ETV es segura sin precisar ajuste de dosis<sup>16</sup>.

*Inhibidores de la proteasa del VIH.* En el estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado para determinar la posibilidad de interacción entre raltegravir y ritonavir (RTV) en voluntarios sanos, el inhibidor de la proteasa no modificó significativamente la farmaco-

TABLA 2. Interacciones estudiadas de raltegravir (RGV)<sup>1</sup>

Fármaco	Dosis, pauta	RGV, dosis y pauta	Modificación de parámetros farmacocinéticos de RGV			Recomendación
			$C_{máx}$	AUC	$C_{12h}$	
Atazanavir/ritonavir	300/100 mg/24 h	400 mg/12 h	↑ 24%	↑ 41%	↑ 77%	No precisa ajuste
Efavirenz	600 mg/24 h	400 mg dosis única	↓ 36%	↓ 36%	↓ 21%	No precisa ajuste
Omeprazol	20 mg/24 h	400 mg dosis única	↑ 415%	↑ 321%	↑ 146%	Asociar sólo si es imprescindible, hasta disponer de más información
Rifampicina	600 mg/24 h	400 mg dosis única	↓ 38%	↓ 40%	↓ 61%	Valorar aumento RGV a 800 mg/12 h
Ritonavir	100 mg/12 h	400 mg dosis única	↓ 24%	↓ 16%	↓ 1%	No precisa ajuste
Tenofovir	300 mg/24 h	400 mg/12 h	↑ 64%	↑ 49%	↑ 3%	No precisa ajuste
Tipranavir/ritonavir	500/200 mg/12 h	400 mg/12 h	↓ 18%	↓ 24%	↓ 55%	No precisa ajuste

AUC: área bajo la curva;  $C_{máx}$ : concentración plasmática máxima;  $C_{12h}$ : concentración del fármaco tras 12 h de su administración.

cinética de RGV<sup>14</sup>. Los voluntarios recibieron una dosis única de 400 mg de RGV antes y después de la administración de RTV en dosis múltiples (100 mg/12 h durante 14 días). Se observó una reducción del 16% en el AUC de RGV y del 24% en la  $C_{\text{máx}}$ , mientras que su  $C_{12\text{h}}$  no experimentó cambios.

En estudios de coadministración de atazanavir (ATV) más RTV y RGV en voluntarios sanos, se observó un incremento de la  $C_{12\text{h}}$  de RGV del 77% en relación con el valor obtenido con RGV en monoterapia, considerado modesto por los investigadores, acompañado de un aumento del AUC y de la  $C_{\text{máx}}$  de RGV del 41 y el 24%, respectivamente<sup>17</sup>. Estos incrementos pueden explicarse por el papel inhibidor de UGT1A1 de ATV, potenciado por el hecho de que RTV inhibe el metabolismo de ATV por el CYP3A4. En un ensayo clínico de RGV en fase II, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego en pacientes multirresistentes, se compararon 3 dosis de raltegravir (200, 400 o 600 mg/12 h) y placebo<sup>18</sup>. Se asignó aleatoriamente a los sujetos a 2 subestudios, uno en el que se incluía ATV en su terapia optimizada de base y otro en el que no se incluía ATV. En ambos subestudios la eficacia de RGV fue superior, independientemente de la dosis. En general, se obtuvieron resultados algo mejores en los pacientes tratados con ATV, tanto si recibían RGV como placebo. Sin embargo, dado que no se observó una relación dosis-respuesta para RGV, los autores concluyen que las diferencias observadas probablemente fueran consecuencia del pequeño tamaño del subgrupo tratado con ATV, más que al aumento moderado de las concentraciones plasmáticas de RGV causado por ATV. En los ensayos clínicos en fase III de RGV también se incluyó a pacientes con ATV en su régimen antirretroviral de base, con buena tolerancia y sin requerir ajuste de dosis de ninguno de los 2 antirretrovirales<sup>1</sup>. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio realizado en la fase de acceso expandido de RGV en Francia, en el que se analizó el comportamiento farmacocinético del inhibidor de la integrasa en combinación con ETV, darunavir (DRV)/RTV, ATV/DRV/RTV y tipranavir (TPV)/RTV en pacientes ampliamente pretratados<sup>16</sup>. Se objetivó que en el grupo tratado con ATV/DRV/RTV, la  $C_{12\text{h}}$  de RGV experimentó incrementos de hasta un 40%, mientras que en el grupo tratado con DRV/RTV, las  $C_{12\text{h}}$  de RGV estaban sólo ligeramente elevadas. Estos datos confirman que la combinación ATV/RTV potencia la cinética de RGV, como ya se había observado en voluntarios sanos, pero se considera que los 3 fármacos pueden coadministrarse sin requerir ajuste de dosis.

La combinación TPV/RTV tiene efecto inductor-inhibidor en el citocromo P450 y la glucoproteína P, y es probable que induzca la glucuronidación<sup>19</sup>. En un estudio abierto, TPV/RTV redujo de forma moderada (un 55%) la  $C_{12\text{h}}$  de RGV<sup>20</sup>. Las reducciones en el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  del inhibidor de la integrasa fueron menores (del 24 y el 18%, respectivamente). La combinación, en general, fue bien tolerada. TPV/RTV formó parte del régimen optimizado de base que recibieron los participantes de los ensayos en fase III de RGV, sin hallarse en estos pacientes cambios farmacocinéticos con significación clínica<sup>1</sup>. En el estudio llevado a cabo durante la fase de acceso expandido de RGV, en el grupo tratado con TPV/RTV más RGV, se observaron descensos significativos de la  $C_{12\text{h}}$  de RGV. Ésta llegó a ser hasta un 74% menor cuando RGV se coadmini-

stró con TPV/RTV<sup>16</sup>. Sin embargo, los buenos resultados clínicos apoyan el uso de estos 2 fármacos en combinación sin que se requiera ajuste de dosis. Kumar et al<sup>21</sup> presentaron los datos combinados de los estudios en fase III BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2 a las 24 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml fue siempre mayor en el grupo que recibió TPV/RTV + RGV + terapia optimizada de base (TOB), en relación con el que recibió TPV/RTV + placebo + TOB (el 70 frente al 29% cuando el virus era sensible a TPV y el 46 frente al 25% cuando el virus era resistente a TPV). En comparación, un 66% de los pacientes que recibían RGV + TOB sin TPV/RTV alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml.

Se cree que la interacción entre DRV y RGV es poco probable<sup>19</sup>. En el estudio realizado en fase de acceso expandido, presentado por Long et al<sup>16</sup>, se apreció una gran variabilidad entre individuos en las concentraciones de RGV de los grupos de tratamiento con DRV/RTV en su régimen optimizado de base. Por lo general, la combinación DRV/RTV no tuvo efectos negativos en la farmacocinética de RGV.

#### Interacciones con otros fármacos

Los resultados de un estudio de coadministración de RGV con midazolam, conocido sustrato del CYP3A4, indican que RGV no actúa como inhibidor ni como inductor del citocromo P450<sup>11</sup>. En ese estudio se administró una dosis única de 2 mg de midazolam a 10 voluntarios sanos, antes y después de 14 días de tratamiento con 400 mg de RGV administrados cada 12 h. RGV no modificó el AUC ni la  $C_{\text{máx}}$  de midazolam, por lo que parece poco probable que pueda tener alguna interacción importante con los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4.

RGV deberá usarse con precaución cuando se administre concomitantemente con inductores potentes de la UGT1A1, como rifampicina<sup>1</sup>. El antibiótico redujo un 61% la  $C_{12\text{h}}$  de RGV, un 40% su AUC y un 38% la  $C_{\text{máx}}$ , cuando ambos fármacos fueron coadministrados en 10 voluntarios sanos, que recibieron una dosis única de 400 mg de RGV antes y después de 15 días de tratamiento con 600 mg al día de rifampicina<sup>22</sup>. En caso de asociar ambos fármacos, se recomienda valorar el aumento de dosis de RGV a 800 mg/12 h<sup>1</sup>.

Inductores menos potentes de la UGT1A1, como efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o pioglitazona, pueden utilizarse con la dosis habitual de RGV<sup>1</sup>.

Fenitoína y fenobarbital se comportan como potentes agentes inductores de isoenzimas del sistema del citocromo P450 y de las glucuronosiltransferasas<sup>19</sup>. Se desconoce el impacto exacto que pueden tener dichos fármacos en la UGT1A1<sup>1</sup>. Siendo el metabolismo por esta enzima la principal vía de eliminación de RGV, se recomienda precaución a la hora de asociarlos con el antirretroviral<sup>19</sup>.

En individuos sanos, la coadministración de RGV con omeprazol aumentó considerablemente los parámetros farmacocinéticos del antirretroviral (un 321% el AUC, un 415% la  $C_{\text{máx}}$  y un 146% la  $C_{12\text{h}}$ )<sup>1</sup>. No se ha estudiado el efecto del aumento del pH gástrico en la absorción de RGV en pacientes seropositivo, por lo que se aconseja limitar en lo posible la utilización de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas H2 en los pacientes que estén reci-

biendo tratamiento con RGV, hasta que no se disponga de más información al respecto.

En los ensayos clínicos de RGV se refirieron casos de miopatía y rabdomiólisis, sin que se conociera la relación de causalidad con el uso del antirretroviral<sup>1</sup>. Se produjeron elevaciones en las concentraciones de la enzima creatinasa en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron RGV. Se recomienda precaución a la hora de administrar el antirretroviral en pacientes con riesgo incrementado de miopatía o rabdomiólisis, así como en aquellos que reciban medicamentos concomitantes que las puedan causar, como fibratos, estatinas o daptomicina<sup>23</sup>.

Se ha estudiado el comportamiento de RGV en combinación con anticonceptivos orales a base de etinilestradiol (EE) y norgestimato (NGT)<sup>24</sup>. En un estudio aleatorizado de diseño cruzado, 19 mujeres recibieron EE/NGT durante 28 días (EE más 3 dosis de NGT a lo largo del ciclo y placebo los últimos 7 días), junto con 400 mg de RGV administrados cada 12 h o placebo. Se compararon los parámetros farmacocinéticos de los fármacos el día 21 del ciclo. No se observaron cambios en la farmacocinética de EE y tan sólo se detectó un pequeño aumento en las concentraciones del metabolito activo de NGT; norelgestromina (NGMN). La razón entre medias geométricas para (NGMN + RGV)/NGMN fue de 1,14 para el AUC, de 1,29 para la  $C_{\text{máx}}$  y de 1,10 para la  $C_{24\text{h}}$  del anticonceptivo. Los resultados de este estudio demuestran que RGV no tiene efectos clínicos importantes en la farmacocinética de ambos anticonceptivos orales, por lo que pueden administrarse concomitantemente sin requerir ajuste de dosis.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Merck & Co Inc. Isentress® Prescribing Information. Diciembre 2007 [citado 28 Ene 2008]. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Disponible en: <http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/isentress/H-860-PI-es.pdf>
- Miller MD, Witmer W, Stillmock K, Felock P, Ecto L, Flynn J, et al. Biochemical and antiviral activity of MK-0518, a potent HIV integrase inhibitor. 16th International AIDS Conference. Toronto, Canada. August 13-18, 2006. Abstract THAA0302.
- Wenning L, Anderson M, Petry A, Friedman E, Kost J, James S, et al. Raltegravir dose proportionality and effect of food. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL. September 17-20, 2007. Abstract H-1046.
- Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De Smet M, Kost JT, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:293-9.
- Petry A, Wenning LA, Laethem T, De Smet M, Kost JT, Merschman S, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics after single and multiple doses of MK-0518 in healthy subjects. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-376.
- Markowitz M, Morales-Ramírez 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-naïve HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:509-15.
- Kassahun K, McIntosh I, Cui D, Hreniuk D, Merschman M, Lasseter K, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:1657-63.
- Clinical Trials. Safety and effectiveness of raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced, HIV infected children and adolescents [citado 17 Dic 2007]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00485264>
- Petry AS, Hanley WD, Silk G, Kost JT, Merschman SA, Robson R, et al. Effect of severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL. September 17-20, 2007. Abstract A-1424.
- Telenti A, Zanger UM. Pharmacogenetics of anti-HIV drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:9.1-9.30.
- Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, Hanley WD, Lu P, Rhoton A, et al. Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: in vitro/in vivo correlation. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:209-14.
- Wenning LA, Friedman E, Kost JT, Merschman S, Lasseter K, Azrolan N, et al. Lack of a significant drug interaction between MK-0518 and tenofovir disoproxil fumarate (TDF). 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-375.
- Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwana W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection. Results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:125-33.
- Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem T, Desmet M, Kost JT, et al. Minimal effect of ritonavir (RTV) and efavirenz (EFV) on the pharmacokinetics (PK) of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-373.
- Anderson MS, Kakuda TN, Miller JL, Simonts M, Miller D, Hanley W, et al. Pharmacokinetic evaluation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia. July 22-25, 2007. Abstract TUPDB02.
- Long K, Soulié C, Schneider L, Ghosn J, Piketty C, Boué F, et al. Monitoring of raltegravir (MK-0518) in experienced HIV patients. 11th European AIDS Conference. Madrid, Spain. October 22-24, 2007. Abstract PS4/6.
- Mistry GC, Wenning LA, Merschman S, Kost JT, Bridson WE, Stone JA, et al. Atazanavir and ritonavir increase plasma levels of MK-0518. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK. November 12-16, 2006. Abstract P291.
- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet.* 2007;369:1261-9.
- Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones farmacológicas en VIH [citado 13 Dic 2007]. Disponible en: <http://www.interaccionesshiv.com>
- Wenning LA, Hanley H, Stone J, Moreau A, Kost JT, Mangin E, et al. Effect of tipranavir + ritonavir (TPV + RTV) on pharmacokinetics of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-374.
- Kumar P, Cooper D, Steigbigel R, Zhao J, Teppler H, Nguyen BY. Efficacy of raltegravir, an HIV integrase inhibitor, in combination with regimens containing enfuvirtide, darunavir, or tipranavir in patients with triple-class resistant virus: combined results from Benchmrk-1 and Benchmrk-2. European AIDS Conference. Madrid. October 24-27, 2007. Abstract P7.
- Iwamoto M, Wenning LA, Liou SY, Kost JT, Mangin E, Strohmaier KM, et al. Rifampin modestly reduces plasma levels of MK-0518. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK. November 12-16, 2006. Abstract P299.
- Abate M, Beard S, Siepler J, Drugdex® Editorial Staff. Drug evaluation monographs. Drugdex® Information System. Denver, Colorado: Micromedex; 2007.
- Anderson MS, Wenning LA, Moreau A, Kost JT, Bieberdorf FA, Stone JA, et al. Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of oral contraceptives. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL. September 17-20, 2007. Abstract A-1425.