



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Aspectos farmacológicos de darunavir/cobicistat

Carmen-María González-Domenech^a, Rosario Palacios^{a,b} y Jesús Santos^{a,b,*}

^aInstituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^bUGC de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

RESUMEN

Palabras clave:

Darunavir
Cobicistat
Farmacocinética
Interacciones

Rezolsta[®] (darunavir/cobicistat) es el primer inhibidor de la proteasa potenciado en combinación fija con un nuevo potenciador farmacológico. Darunavir es actualmente el inhibidor de la proteasa de uso preferente con un perfil de eficacia y seguridad bien conocido. Cobicistat es un inhibidor del citocromo P450 3A sin actividad antirretroviral que se usa como potenciador farmacológico y que puede ser una alternativa al ritonavir. Los parámetros farmacológicos de darunavir con cobicistat son similares a los que se producen cuando el potenciador es ritonavir. Los ensayos clínicos de darunavir/cobicistat han demostrado gran eficacia y buena tolerabilidad. El cobicistat inhibe de forma más específica el citocromo P450 3A sin efecto inductor, por lo que presenta un menor perfil de interacciones farmacológicas que el ritonavir. El cobicistat está también coformulado a dosis fijas con otros fármacos: elvitegravir, tenofovir diproxil fumarato y emtricitabina (Stribild[®]), elvitegravir, tenofovir alafenamina y emtricitabina (Genvoya[®]) y con atazanavir (Evotaz[®]). En este capítulo se revisan los aspectos farmacológicos de la combinación darunavir/cobicistat (Rezolsta[®]).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pharmacological aspects of darunavir/cobicistat

ABSTRACT

Keywords:

Darunavir
Cobicistat
Pharmacokinetics
Interactions

Rezolsta[®] (darunavir/cobicistat) is the first fixed-dose combination tablet with a new boosting agent. Darunavir is currently the preferred protease inhibitor and has a well-known safety and efficacy profile. Cobicistat is a P450 3A cytochrome inhibitor without antiretroviral activity that is used as a boosting agent and can be an alternative to ritonavir. The pharmacological values of darunavir with cobicistat are similar to those produced when the booster is ritonavir. Clinical trials of darunavir/cobicistat have shown high efficacy and good tolerability of the combination. Cobicistat produces more specific inhibition of cytochrome P450 3A induction effect, and consequently has a lower drug interaction profile than ritonavir. Cobicistat is also coformulated in fixed-dose combinations with other drugs: elvitegravir, tenofovir diproxil fumarate and emtricitabine (Stribild[®]), elvitegravir, tenofovir alafenamine and emtricitabine (Genvoya[®]) and with atazanavir (Evotaz[®]). The present article reviews the pharmacological features of the combination darunavir/cobicistat (Rezolsta[®]).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Darunavir (DRV) potenciado es actualmente el inhibidor de la proteasa (IP) recomendado en las principales guías y puede ser potenciado tanto por ritonavir (RTV) como por cobicistat (COBI). COBI es un nuevo inhibidor del citocromo P450 3A (CYP3A), sin actividad antirretroviral, que se usa como potenciador farmacológico^{1,2}. Presenta menos interacciones farmacológicas y menos efectos adversos

y está coformulado a dosis fijas con DRV en un único comprimido, con lo que se mejora la adherencia^{1,2}. En este capítulo se revisarán los aspectos farmacológicos de la combinación de DRV potenciado con COBI (DRV/c).

Darunavir

DRV es un inhibidor no peptídico de la proteasa viral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³. DRV tiene una gran afinidad de unión a la proteasa, tanto a la de la cepa salvaje del VIH como a la de las cepas mutantes. Esta propiedad le confiere una alta barrera genética^{3,4}. DRV presenta una rápida asociación con la proteasa viral y una

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med000854@gmail.com (J. Santos).

lenta disociación comparado con otros IP^{3,4}. Sin embargo, DRV sin potenciar es rápidamente metabolizado y tiene una vida media plasmática muy corta, similar a la de otros IP. Por ello, desde su desarrollo DRV se combinó con dosis bajas de RTV para prolongar su concentración en plasma³⁻⁵. Esta combinación ha demostrado gran eficacia y tolerabilidad, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados⁵.

Ritonavir

RTV es un IP viral del VIH, comercializado desde 1996 y que se aprobó inicialmente para su uso en el tratamiento de la infección por el VIH a dosis de 600 mg/día junto con otros fármacos antirretrovirales⁶. Como otros IP, su vida media plasmática era corta y presentaba gran intolerancia digestiva y efectos metabólicos secundarios⁶. Sin embargo, dosis menores (100-200 mg/día) se toleraban mucho mejor, sin tantos efectos indeseables, y además se lograba un efecto potenciador de otros IP a través de 2 mecanismos^{7,8}. Por una parte, RTV es un potente inhibidor del sistema del citocromo P450, concretamente inhibe la enzima CYP3A, implicada en el metabolismo de un buen número de fármacos^{8,9}. El RTV también inhibe otras enzimas del sistema CYP como 2C8, 2C9, 2D6 y puede ser inductor del CYP3A4, 2B6, 2C9 y del 2C19⁷. Por otra parte, el RTV inhibe la glucoproteína-P (P-gp), una bomba de membrana de la célula intestinal⁷. El resultado de estos 2 mecanismos es una mayor y más prolongada concentración de los fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450. Al alcanzar concentraciones más altas, los IP potenciados con dosis bajas de RTV superan bien la IC₅₀ (50% de la concentración eficaz máxima) de la cepa salvaje del VIH y de muchas de las cepas potencialmente resistentes¹⁰. Esta estrategia contribuyó a reducir el número de comprimidos y la frecuencia de las dosis, mejorando la adherencia¹¹.

Darunavir potenciado con ritonavir

Cuando se administran juntos DRV y RTV (DRV/r), este último prolonga la vida media del DRV en 15 h¹². En pacientes *naïve*, las dosis recomendadas de DRV/r son 800/100 mg 1 vez al día, y en pacientes con fracaso a otros IP 600/100 mg 2 veces al día⁵. Sin embargo, aunque el RTV es administrado como potenciador a dosis bajas (100-200 mg/día), produce cierta intolerancia gastrointestinal, alteraciones metabólicas, como dislipemia, y una importante capacidad de interacción con múltiples fármacos^{7,8}. Además, el RTV tiene actividad antiviral frente al VIH, por lo que podría propiciar la emergencia de cepas resistentes¹³. De aquí surge la idea de buscar otros potenciadores que sean mejor tolerados, con menos interacciones y sin actividad antiviral.

Cobicistat

El nuevo potenciador COBI (GS-9350) ha sido desarrollado por Laboratorios Gilead Sciences¹⁴. La estructura química es parecida a la del RTV; mantiene la potente inhibición sobre el CYP3A, pero se diferencia de este en la ausencia de actividad antiviral frente al VIH². Una mejor solubilidad acuosa de COBI, tanto en medio ácido como en medio neutro, hizo más fácil la coformulación con otros agentes². Además, los estudios de desarrollo de este nuevo fármaco demostraron un menor efecto sobre la acumulación de grasa y el metabolismo de la glucosa mediado por la insulina². Se estudiaron la farmacocinética y la farmacodinamia de varias dosis de COBI en voluntarios sanos demostrándose un efecto similar al del RTV sobre el CYP3A, sin toxicidades limitantes a dosis entre 50-300 mg/día¹⁴. Con 50 mg de COBI, la actividad del CYP3A disminuyó un 89% y con 200 mg un 95%. Esta inhibición es similar a la obtenida con 100 mg de RTV². COBI es un inhibidor más selectivo del CYP3A comparado con RTV y no tiene actividad frente al CYP1A2, CYP2C9 ni CYP2C19. También tiene menos actividad inhibitoria del CYP2D6 que RTV, y no induce a la 5'-di- fosfo-glucoronil-transferasa (UGT 1A4)^{2,14}.

Seguridad renal de cobicistat

COBI inhibe la excreción de creatinina en el túbulo renal a través de la inhibición de los transportadores catiónicos MATE 1¹⁵. El mecanismo es similar al descrito para la cimetidina, pirimetamina o trimetoprim^{16,17}; tras la administración de COBI, el aumento de la creatinina sérica en algunos pacientes es el resultado de una reducción del filtrado glomerular estimado, pero sin cambios reales en la función renal¹⁵. En estudios clínicos en pacientes con infección por el VIH se evidencia una elevación de la creatinina sérica de aproximadamente el 15% del valor basal, alcanzando valores máximos en la semana 2. Por lo tanto, el seguimiento renal es esencial en pacientes que reciben COBI; de hecho, inicialmente se recomendó que se evitara el uso de esquemas de tratamiento antirretroviral (TAR) que contuvieran COBI en pacientes con un aclaramiento < 70 ml/min, aunque en datos clínicos posteriores se ha demostrado que el cambio desde atazanavir/ritonavir (ATV/r) a ATV/c y DRV/r a DRV/c fue seguro a las 96 semanas en sujetos con aclaramientos entre 50-89 ml/min¹⁸.

Farmacocinética de darunavir potenciado con ritonavir y darunavir potenciado con cobicistat

Mathias et al¹⁴ comunicaron en 2010 un estudio realizado en 31 voluntarios sanos, en el que demostraron la equivalencia de la biodisponibilidad de DRV (AUC_{24h}, C_{max} y C₀) entre 800/150 mg de DRV/c 1 vez al día cuando se dosifican como agentes únicos comparados con 800/100 mg de DRV/r (tabla 1). Un nuevo estudio realizado también en sujetos sanos comparó DRV/c coformulado en un comprimido único en 2 formulaciones frente a DRV/r como fármacos por separado. Ambas formulaciones fueron comparables a DRV/r (800/100 mg) en C_{max} y AUC_{24h} de DRV. Los cocientes de la media de los mínimos cuadrados estaban entre 0,97 y 1,00, y todos los intervalos de confianza del 90% entre 80,0-125,0%¹⁹. La C₀ y la C_{min} de DRV fueron ligeramente menores (26-35%) con COBI que con RTV. De las 2 formulaciones fijas se escogió una para continuar el desarrollo de la coformulación y se evidenció bioequivalencia a los fármacos por separado²⁰. El estudio GS-US-216-0130²¹, donde se evaluó la eficacia y seguridad a las 24 semanas, es un ensayo de fase III de un solo brazo, que incluyó a 313 pacientes con infección por el VIH, la mayoría de ellos *naïve*, que iniciaron un TAR con DRV/c como comprimido coformulado o con ambos fármacos por separado más 2 análogos. En este estudio DRV/c fue bien tolerado. Los estudios de farmacocinética (tabla 2) y la respuesta inmunoviroológica obtenida fueron similares a los de otros estudios previamente publicados de DRV/r^{22,23}.

Darunavir potenciado con cobicistat y absorción intestinal

Se conoce que la biodisponibilidad de DRV está influenciada por la ingesta de alimentos^{24,25}. Así, en voluntarios sanos, la administración de DRV/r (400/100 mg) 2 veces al día durante 2 días evaluada con 4 tipos de comidas (desayuno normal, desayuno con alto conte-

Tabla 1

Comparación entre la farmacocinética de 800 mg de darunavir (DRV) con 150 mg de cobicistat (COBI) o 100 mg de ritonavir (RTV)

DRV (n = 31)	+150 mg COBI (media geométrica [%CV])	+100 mg RTV (media geométrica [%CV])	Cociente media geométrica/media (IC del 90%)
AUC ₂₄ (ng·h/ml)	81.100 (31,0)	80.000 (34,0)	102 (97,4-106)
C _{max} (ng/ml)	7.740 (21,8)	7.460 (20,3)	103 (100-106)
C _{24h} (ng/ml)	1.330 (66,8)	1.870 (83,3)	69,4 (59,0-81,7)
C ₀ (ng/ml)	2.400 (50,7)	2.480 (34,3)	89,4 (80,4-99,4)

AUC: área bajo la curva; C_{max}: concentración máxima en suero; CV: coeficiente de variación; IC: intervalo de confianza.

Adaptada de referencia 14.

Tabla 2

Comparación de la farmacocinética de darunavir/ritonavir (DRV/r) frente a DRV/cobicistat (DRV/c) en pacientes con infección por el VIH

Parámetros	DRV/r (800/100) ²²	DRV/c (800/150) ²¹
C _{min} (ng/ml)	1.067 ± 361	1.311 ± 969
C _{max} (ng/ml)	5.259 ± 1.576	7.663 ± 1.920
AUC _{24h} (ngh/ml)	61.106 ± 22.455	81.646 ± 26.322
T _{max} (horas) (mediana, Q1, Q3)	nd	3,5 (2,48, 4,29)
T _{1/2} (horas) (mediana, Q1, Q3)	14,4 ± 5,17 (media ± DE)	7,24 (5,35, 11,54)

AUC: área bajo la curva; C_{max}: concentración máxima en suero; C_{min}: concentración mínima en suero; DE: desviación estándar; nd: no disponible; T_{1/2}: vida media; T_{max}: tiempo en el que se evidencia una C_{max}.
Adaptada de referencia 23.

nido en grasas, una bebida rica en proteínas o un café con cruasán o en ayunas), demostró que cuando se daba en ayunas las concentraciones plasmáticas eran un 30% más bajas comparadas con un desayuno estándar²⁴. No se encontraron diferencias por el tipo de comida²⁴. Estos resultados se interpretan como una menor biodisponibilidad del RTV en condiciones de ayuno^{24,25}. Similar efecto se ha observado con COBI²⁰. Un estudio en voluntarios sanos donde a los sujetos se les administraba DRV/c (800/150 mg) por separado y coformulado, en ayunas o con una dieta rica en grasas y calorías, encontró que la toma con comida incrementaba 2,27 veces la C_{max} plasmática, con un aumento del AUC de 1,63-1,70 veces más, sin aumento de los efectos adversos. De ahí que se recomienda que tanto DRV/r como DRV/c se tomen con comida grasa^{5,23}.

Interacciones farmacológicas de cobicistat

Dada la inhibición más selectiva del CYP3A es de esperar menores interacciones farmacológicas con COBI que con RTV^{26,27}. Además, no inhibe otras isoenzimas como 2C8 o 3C9, que sí son inhibidas por RTV. Por otra parte, RTV actúa como un inductor de algunas isoenzimas (p. ej., 1A2, 2C19, 2C8, 2C9 y 2B6) de la UGT 1A4 y de la P-gp²⁸; también hay que mencionar que RTV es activo frente al PXR (receptor X del pregnano), el principal regulador de la expresión del CYP3A. Es decir, que a pesar de que predomina el efecto inhibitorio sobre el sistema del citocromo P450, existe un potencial efecto inductor sobre el CYP3A4 por parte de RTV^{8,9}. Por el contrario, COBI presenta una inhibición selectiva, lo cual, junto con la ausencia de efecto inductor, puede reducir el riesgo de interacciones farmacológicas en comparación con RTV. En la práctica, este hecho es difícil de predecir y se asumen las mismas interacciones de DRV/c que con DRV/r, aunque eso no siempre sea así (tabla 3)²⁹. Por eso, no se deberían extrapolar de forma general los datos de los que disponemos de RTV a COBI, sobre todo en fármacos cuyo metabolismo se hace por vías distintas al CYP3A. Así, algunos fármacos pueden ser metabolizados a través de otras isoenzimas diferentes del CYP o bien por el UGT 1A4, por lo que se verían afectados por RTV pero no por COBI. Algunos ejemplos podrían ser: la olanzapina, que usa el CYP1A2 y el UGT 1A4; el propofol (CYP2B6 y UGT 1A4); la lamotrigina y el valproato (CYP2C9 y UGT); la gliclazida (CYP2C9 y 2C19), y el micofenolato y el gemfibrozilo (UGT 1A4) (se aconseja visitar la página web <http://HIV-druginteractions.org>). Como norma general, si el CYP3A es inhibido por COBI, las concentraciones de los fármacos que se metabolizan por él se incrementan con el consiguiente riesgo de toxicidad. Es el caso de fármacos antineoplásicos metabolizados por el CYP3A con estrecho margen terapéutico, como anastrozole, docetaxel, irinotecan, etc. Por el contrario, si el CYP3A es inducido por fármacos como el efavirenz o la rifampicina, las concentraciones de DRV y COBI disminuyen, lo que conlleva la posibilidad de fracaso virológico. Por otra parte, el cambio de RTV a COBI en pacientes con fármacos que se han tenido que ajustar al uso de RTV se deberá hacer con precaución²⁹. Así, cuan-

Tabla 3

Fármacos contraindicados o no recomendados con darunavir/cobicistat (DRV/c)

Grupo farmacológico	Fármacos	Comentario
Antagonista alfa 1 adrenérgico	Alfuzosin	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración contraindicada
Antianginosos/ antiarrítmicos	Amiodarona, bepridil, dronedarona	Inhibición del CYP3A por COBI
	Quinidina, licodacina	Coadministración contraindicada
Anticoagulantes	Apixabán, dabigatrán	Inhibición del CYP3A y P-gp por COBI
	Rivaroxabán, ticagrelor	Coadministración contraindicada
Derivados ergotamínicos	Dihidroergotamina	Inhibición del CYP3A por COBI
	Ergotamina	Coadministración contraindicada
Fármacos sobre la motilidad intestinal	Cisapride	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración contraindicada
Inhibidores de la CoA-HMG reductasa	Lovastatina, simvastatina	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración contraindicada
Antipsicóticos, neurolepticos	Primozida, quetiapina, sertindole	Inhibición del CYP2D6 por COBI Coadministración contraindicada
Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa	Sildenafil	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración contraindicada
Corticoides inhalados	Budesonida, fluticasona	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración no recomendada
Beta-agonistas inhalados	Salmeterol	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración no recomendada
Sedantes	Midazolam, triazolam	Inhibición del CYP3A por COBI Coadministración no recomendada
Anticomociales	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Inducción del CYP3A Coadministración contraindicada
AAD (inhibidores de la NS3/A4)	Boceprevir, telaprevir, simeprevir	Administración no recomendada Múltiples interacciones posibles
ITINAN ^a	Efavirenz, nevirapina, etravirina	Inducción del CYP3A por ITINAN Coadministración no recomendada
Tuberculostáticos	Rifampicina, rifabutina ^a	Inducción del CYP3A por las rifamicinas
	Rifapentina	Coadministración contraindicada
Antagonista del receptor de la endotelina	Bosentán	Inducción del CYP3A por bosentán Coadministración no recomendada
Antineoplásicos	Anastrozole, docetaxel	Inhibición del CYP3A
	Irinotecán ^b	Incremento toxicidad Coadministración no recomendada
Hierbas medicinales	<i>Hypericum</i> (Hierba de San Juan)	Inducción del CYP3A Coadministración contraindicada

AAD: agentes antivirales de acción directa; COBI: cobicistat; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; P-gp: glucoproteína-P.

^aLas recomendaciones de uso de estos fármacos son diferentes con DRV/r y con DRV/c.

^bOtros antineoplásicos tienen la misma interacción (se aconseja visitar la página web: <http://HIV-druginteractions.org>).

Adaptada de referencia 29.

do se usan fármacos que son sustratos de la P-gp, los valores pueden incrementarse al cambiar a COBI, sin el efecto inductor sobre la P-gp del RTV; esto le ocurre por ejemplo a la digoxina²⁶. Además, debido a la inhibición de MATE 1, DRV/c teóricamente puede incrementar las concentraciones plasmáticas de metformina³⁰. Lo mismo ocurre con el cisplatino, que es metabolizado por vía renal vía OCT2 y MATE 1, con lo que DRV/c podría incrementar la toxicidad de este.

Conclusiones

En resumen, DRV/c es una nueva opción dentro del TAR, eficaz y bien tolerada. La inhibición selectiva por COBI del CYP3A conlleva una menor interacción farmacológica, con la ventaja de la ausencia de efecto antiviral. El hecho de que pueda ser coformulado en un comprimido único con DRV (Rezolsta®) ayuda a mejorar la adherencia. Todo ello hace que COBI sea un potenciador muy competitivo respecto a RTV.

Puntos clave

- COBI tiene una inhibición selectiva del CYP3A y ausencia de efecto inductor.
- Los estudios de farmacocinética de DRV/r y DRV/c son similares.
- La biodisponibilidad de DRV con COBI mejora con una comida grasa.
- Las interacciones farmacológicas con DRV/c son menores que con DRV/r, sobre todo en los fármacos cuyo metabolismo se hace por vías distintas al CYP3A.

Conflicto de intereses

J.S. declara haber recibido pagos por realizar presentaciones, actividades educacionales o asistencia a reuniones de asesoramiento de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp&Dohme y ViiH Healthcare.

R.P. declara haber recibido pagos por realizar presentaciones, actividades educacionales o asistencia a reuniones de asesoramiento de Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp&Dohme y ViiH Healthcare.

C.M.G.D. declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs*. 2014;74:195-206.
- Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Lee MS, Hong A, et al. Cobicistat (GS-9350): a potent and selective inhibitor of human CYP3A as a novel pharmacoenhancer. *ACS Med Chem Lett*. 2010;1:209-13.
- King NM, Prabu-Jeyabalan M, Nalivaika EA, Wigerinck P, De Bethune MP, Schiffer CA. Structural and thermodynamic basis for the binding of TMC114, a next-generation human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *J Virol*. 2004;78:12012-21.
- Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, et al. Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol*. 2007;81:13845-51.
- Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*. 2014;74:99-125.
- Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1528-33.
- Hull MW, Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med*. 2011;43:375-88.
- Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by co-administration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:654-60.
- Zhou S, Yung Chan S, Cher Goh B, Chan E, Duan W, Huang M, et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:279-304.
- Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:4-9.
- Scott JD. Simplifying the treatment of HIV infection with ritonavir-boosted protease inhibitors in antiretroviral-experienced patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:809-15.
- Boffito M, Jackson A, Amara A, Back D, Khoo S, Higgs C, et al. Pharmacokinetics of once-daily darunavir-ritonavir and atazanavir-ritonavir over 72 hours following drug cessation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:4218-23.
- De Nicolò A, Simiele M, Calcagno A, Abdi AM, Bonora S, Di Perri G, et al. Intracellular antiviral activity of low-dose ritonavir in boosted protease inhibitor regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4042-7.
- Mathias AA, German P, Murray BP, Wei L, Jain A, West S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GS-9350: a novel pharmacokinetic enhancer without anti-HIV activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:322-9.
- German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:32-40.
- Ito S, Kusuhara H, Yokochi M, Toyoshima J, Inoue K, Yuasa H, et al. Competitive inhibition of the luminal efflux by multidrug and toxin extrusions, but not basolateral up take by organic cation transporter 2, is the likely mechanism underlying the pharmacokinetic drug-drug interactions caused by cimetidine in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340:393-403.
- Ito S, Kusuhara H, Kuroiwa Y, Wu C, Moriyama Y, Inoue K, et al. Potent and specific inhibition of mMate1-mediated efflux of type I organic cations in the liver and kidney by pyrimethamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;333:341-50.
- McDonald CK, Martorell C, Ramgopal M, Laplante F, Fisher M, Post FA, et al. Cobicistat-boosted protease inhibitors in HIV-infected patient with mild to moderate renal impairment. *HIV Clin Trials*. 2014;15:269-73.
- Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van de Castele T, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54:949-57.
- Kakuda TN, Van de Castele T, Petrovic R, Neujens M, Salih H, Opsomer M. Bioequivalence of a darunavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus single agents and food effect in healthy volunteers. *Antivir Ther*. 2014;19:597-606.
- Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda N, Brochot A, Van de Castele T, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a phase IIb, open-label single-arm trial. *AIDS Res Ther*. 2014;11:39.
- Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials*. 2008;9:418-27.
- Putcharoen O, Do T, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5763-9.
- Sekar V, Kestens D, Spinosa-Guzman S, De Pauw M, De Paepe E, Vangeneugden T, et al. The effect of different meal types on the pharmacokinetics of darunavir (TMC114)/ritonavir in HIV-negative healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:479-84.
- Ng J, Klein CE, Chui YL, Awani WM, Morris JB, Podsadecki TJ, et al. The effect of food on ritonavir bioavailability following administration of ritonavir 100 mg film-coated tablet in healthy adult subjects. *J Int AIDS Soc*. 2008;11 Suppl 1:P247.
- Shah BM, Schafer JJ, Priano J, Squires KE. Cobicistat: a new boost for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2013;33:1107-16.
- Nathan B, Bayley J, Waters L, Post FA. Cobicistat: a novel pharmacoenhancer for co-formulation with HIV protease and integrase inhibitors. *Infect Dis Ther*. 2013;2:111-22.
- Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, MacLennan K, Murray B, et al. Cobicistat boosts the intestinal absorption of transport substrates, including HIV protease inhibitors and GS-7340, in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:5409-113.
- Curran A, Pérez-Valero I, Moltó J, Rezolsta® (darunavir/cobicistat): first boosted protease inhibitor co-formulated with cobicistat. *AIDS Rev*. 2015;17:114-20.
- Lepist EI, Zhang X, Hao J, Huang J, Kosaka A, Birkus G, et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int*. 2014;86:350-7.