

# Farmacología, aspectos farmacocinéticos e interacciones de atazanavir

Luis F. López-Cortés

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

**Atazanavir (ATV) es un inhibidor de la proteasa (IP) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con alta actividad *in vitro* frente al VIH-1, que muestra una actividad aditiva en presencia de otros antirretrovirales y una actividad sinérgica con otros IP. Su absorción por vía oral es superior al 68%, alcanzándose la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) aproximadamente 2-3 h después de su administración. Su absorción está relacionada con el pH gástrico, recomendándose su administración tras las comidas. La farmacocinética de ATV no es lineal; es decir, sus concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) no aumentan en proporción con las dosis. ATV se une aproximadamente en un 86% a las proteínas plasmáticas. Su penetración en el líquido cefalorraquídeo, el semen o las secreciones genitales es variable, pero en general inferior al 10-20%. Su paso a través de la placenta, medido como la media de los cocientes entre las  $C_p$  en sangre de cordón umbilical respecto a las maternas, es de 0,13. El ATV es metabolizado mediante oxidación por las enzimas del citocromo P450, eliminándose con posterioridad por vía biliar en forma libre o glucuronidada (80%) y por la orina. Asimismo, es un inhibidor competitivo débil de la CYP3A4 y un fuerte inhibidor de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1, que es la causa de la frecuente hiperbilirrubinemia tras su administración y de sus interacciones farmacológicas.**

**Palabras clave:** Atazanavir. Farmacología. Farmacocinética.

Pharmacology, pharmacokinetic features and interactions of atazanavir

**Atazanavir (ATV) is an HIV protease inhibitor (IP) with a high *in vitro* activity against HIV-1, that demonstrates a high additive activity in the presence of other antiretrovirals and a synergic activity with other PI. Oral absorption is greater than 68%, maximum concentration ( $C_{\text{max}}$ ) being reached approximately 2 to 3 h after its administration. Its absorption is dependent on gastric pH, its administration being recommended after meals. The**

**pharmacokinetics (PK) of ATV are non-linear; that is to say, its plasma concentrations ( $C_p$ ) do not increase in proportion to the dose. ATV is approximately 86% bound to plasma proteins. Its entry into the cerebrospinal fluid, semen or genital secretions varies but is generally less than 10-20%. Its passage across the placenta, measured as the mean of the ratios between the  $C_p$  in umbilical cord and maternal blood, is 0.13. ATV is metabolised by oxidation by cytochrome P450 enzymes, subsequently being eliminated by the bile duct in the free or glucuronide form (80%) and by the urine. ATV is a weak competitive inhibitor of CYP3A4 and a strong inhibitor of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1, which is the cause of the frequent high plasma bilirubin after its administration and of its pharmacological interactions.**

**Key words:** Atazanavir. Pharmacology. Pharmacokinetics.

## Estructura, mecanismo de acción y actividad antiviral *in vitro*

Atazanavir (ATV) es un azapéptido (reemplazo del C $\alpha$  del aminoácido por nitrógeno, que lo hace menos susceptible a la acción enzimática de la proteasa) con un peso molecular de 704,9 para la molécula libre y de 802,9 cuando está en forma de sulfato. Esta última es la que se encuentra tanto en las cápsulas duras de 100, 150, 200 y 300 mg como en el polvo para administración como solución oral, cuya concentración es de 50 mg de atazanavir por cada 1,5 g de dicho polvo, con una biodisponibilidad similar a la de las cápsulas duras. La formulación en cápsulas está aprobada en Europa como tratamiento de la infección por el

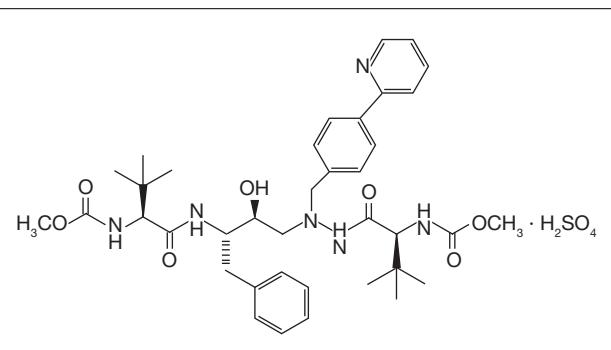


Figura 1. Fórmula estructural de atazanavir.

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde 2004 y en polvo desde 2007. Su fórmula estructural se muestra en la figura 1<sup>1</sup>. La proteasa del VIH-1 y 2 actúa rompiendo enlaces peptídicos (grupos carboxílicos de los residuos aspárticos) de la poliproteínas gag y pol, sintetizadas por los genes virales de los mismos nombres, que darán lugar a las proteínas estructurales y a las distintas enzimas virales (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa). El ATV actúa, al igual que otros inhibidores de la proteasa (IP), de forma competitiva con el sustrato natural de la proteasa, impidiendo la escisión de las poliproteínas previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células. Su actividad inhibitoria de la proteasa del VIH-1 es similar a la de otros IP con una constante de disociación (Ki) de 2,66 nmol/l (1,87 ng/ml)<sup>2</sup>.

La actividad in vitro ( $IC_{50}$  e  $IC_{90}$ ) de ATV frente al VIH-1 medida en diferentes líneas celulares en ausencia de suero humano en el medio es de 2,6-5,3 nmol/l (1,83-3,73 ng/ml) y 9-15 nmol/l (6,3-10,57 ng/ml), respectivamente, y muestra una actividad aditiva en presencia de otros antirretrovirales<sup>3</sup> y sinérgica con otros IP<sup>3</sup>. Frente a distintas cepas de VIH-2, la  $IC_{50}$  es más variable (1,9-32 nmol/l [1,34-22,5 ng/ml]). El ATV se une a la albúmina y a la glucoproteína  $\alpha$ -1 ácida. La  $IC_{50}$  se eleva unas 5 veces en presencia de suero humano al 40% en el medio (5,49 ng/ml)<sup>2</sup>. En algunos estudios se cita una  $IC_{90}$  corregida para unión a proteínas de 14 ng/ml como «comunicación personal» derivada de Bristol-Myers Squibb<sup>4</sup>. En modelos farmacodinámicos in vitro en los que se ha utilizado la cepa HIV<sub>IIIB</sub> se han observado valores de  $IC_{50}$  de 65,5 ng/ml e  $IC_{95}$  de 170 ng/ml en presencia de albúmina y glucoproteína  $\alpha$ -1 ácida, y que el parámetro que mejor se corresponde con la supresión viral es el tiempo en que la concentración del fármaco se encuentra por encima de  $IC_{50}$ , más que la  $C_{\text{máx}}$  o el área bajo la curva (AUC), y que concentraciones de fármaco libre 4 veces la  $IC_{50}$  daban lugar a una supresión completa de la replicación viral<sup>5</sup>.

## Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos (PK) y el desarrollo clínico del fármaco se realizaron con ATV sin potenciar con dosis bajas de ritonavir (RTV), observándose, en general, concentraciones plasmáticas ( $C_p$ ) más altas y una eliminación más rápida en voluntarios sanos que en pacientes con infección por el VIH. Las razones de estas diferencias son difíciles de explicar pero, probablemente, se deben a que los distintos estudios se han realizado en condiciones diferentes (comidas, esquema de muestreo) y con un pequeño número de pacientes, y a la alta variabilidad interindividual e intraindividual que se observa en las  $C_p$  de ATV tras una dosis dada.

### Absorción

No hay estudios sobre la biodisponibilidad absoluta de ATV (comparación de AUC cuando se administra por vía oral en relación con su administración intravenosa), pero su absorción estimada es superior al 68%, alcanzándose la  $C_{\text{máx}}$  aproximadamente 2-3 h después de su administración<sup>6</sup>. Su solubilidad y, por tanto, su absorción están claramente relacionadas con el pH gástrico. Se recomienda tomarlo tras las comidas, ya que su absorción aumenta y da

lugar a  $C_{\text{máx}}$  y AUC una media del 57 y el 70%, respectivamente, superiores en relación con su administración en ayunas<sup>7</sup>. La PK de ATV no es lineal; es decir, las  $C_p$  no aumentan en proporción con las dosis (un aumento de la dosis de 4 veces da lugar a  $C_p$  8 veces superiores).

### Distribución

ATV se une aproximadamente en un 86% a las proteínas plasmáticas (glucoproteína ácida  $\alpha$ -1 y albúmina). Los escasos datos sobre su volumen de distribución están calculados a partir de un estudio de PK poblacional (88,3 l; coeficiente de variación 29%)<sup>8</sup>. Su penetración en fluidos como el líquido cefalorraquídeo, el semen o las secreciones genitales es variable pero, en general, inferior al 10-20%<sup>9-11</sup>. Su paso a través de la placenta, medido como la media de los cocientes entre las  $C_p$  en sangre de cordón umbilical respecto a las maternas (n = 14), fue de 0,13<sup>12</sup>. En células mononucleares de sangre periférica se han observado concentraciones similares a las  $C_p$  (cociente medio intracelular/plasma: 1,2; intervalo, 0,7-2,6) sin relación con el nivel de expresión de la glicoproteína-p en estas células<sup>13</sup>.

### Metabolismo y eliminación

ATV es metabolizado en el hígado mediante oxidación por las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP3A4, y con posterioridad se elimina por vía biliar en forma libre o glucuronidado (80%) y por la orina (13%; < 7% sin metabolizar). Otras vías metabólicas menores adicionales son la N-desalquilación y la hidrólisis, y se han descrito 2 metabolitos menores de ATV en plasma sin actividad antiviral in vitro<sup>14</sup>. ATV no induce ninguna de las enzimas del citocromo P450, pero sí es un inhibidor competitivo débil de la CYP3A4, mientras que otras enzimas de este sistema metabólico no resultan afectadas en las concentraciones plasmáticas habituales. También es un fuerte inhibidor de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), y es el mecanismo causante de la frecuente hiperbilirrubinemia tras su administración y de otras interacciones medicamentosas<sup>15</sup>. Tras alcanzar el estado de equilibrio, la semivida de ATV durante la fase de eliminación es de 6,5-8,5 h<sup>14,16</sup>. No se han observado influencias significativas de la edad, el sexo o la raza en la PK de ATV<sup>17,18</sup>.

En cuanto a las  $C_p$  de ATV no potenciado que se han observado en distintos estudios tras la administración de 400 mg una vez al día, se muestran en la tabla 1<sup>19-24</sup>. Los estudios de Ray et al<sup>20</sup> y Smith et al<sup>21</sup> son difíciles de interpretar, ya que las muestras se tomaron en diferentes momentos tras la administración de ATV y se calculó la  $C_{\text{mín}}$  sobre la base de la semivida de eliminación observada en otro estudio, y este parámetro muy variable de unos pacientes a otros. De hecho, en 13 de los 26 pacientes, la  $C_{\text{mín}}$  calculada se encontraba por debajo del límite de detección de la técnica (25 ng/ml). De otros estudios es imposible extraer conclusiones, bien por el diseño, bien por el tamaño de la muestra, o por lo heterogéneo de la población<sup>25,26</sup>.

Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio PK realizado en 10 pacientes en el que, con objeto de mejorar la  $C_{\text{mín}}$  de ATV sin potenciar, su administración se realizó en dosis de 200 mg/12 h en lugar de 400 mg una vez al día. De esta forma, la media geométrica de la  $C_{\text{máx}}$ , AUC y  $C_{\text{mín}}$  pasó de 2.786 (170-3.792) ng/ml, 20.780 (14.364-27.196) ng/ml/h y 138 (58-220) ng/ml a 1.314 (693-

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas de atazanavir observadas en diferentes estudios tras la administración de 400 mg al día sin potenciar con ritonavir

Autor y referencia bibliográfica	n	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)	Semivida β (h)
FDA 2008 <sup>16</sup>	13	3.152 ± 1.371	22.262 ± 20.259	273 ± 298	6,5 ± 2,6
O'Mara E et al <sup>19</sup>	10	2.45 ± 1.188	14.187 ± 6.478	180 ± 100 <sup>a</sup>	6,1 ± 1,8
Ray JE et al <sup>20</sup>	26			30 (< 25-390) <sup>b</sup>	
Smith DE et al <sup>21</sup>	9			113 (< 50-225)	
Moltó J et al <sup>22</sup>	54			121 (52-209)	
Poirier JM et al <sup>23</sup>	76			89 <sup>c</sup>	
Bertz R et al <sup>24</sup>	103			127 (66-233) <sup>c,d</sup>	

<sup>a</sup>Datos aproximados obtenidos de gráfica. <sup>b</sup>C<sub>min</sub> calculada a partir de C<sub>12</sub> y semivida β de 8,6 h observada en Agarwala et al<sup>29</sup>. <sup>c</sup>C<sub>min</sub> en muestras obtenidas entre 20 y 28 h tras la toma del ATV. <sup>d</sup>Mediana y rango intercuartil.

1.935) ng/ml, 16.904 (9.361-24.447) ng/ml/h y 305 (162-448) ng/ml, respectivamente, con unas C<sub>min</sub> medias intracelulares 1,86 veces superiores, a pesar de que todos los pacientes tomaban tenofovir simultáneamente<sup>27</sup>.

Por otro lado, cuando la mayoría de los IP se administran con dosis bajas de RTV mejora su biodisponibilidad por inhibición de la enzima 3A4 del citocromo P450 en la mucosa intestinal, de la glucoproteína p y las bombas de eflujo celular mediadas por ella y por inhibición del citocromo P450 en el hígado (disminución del metabolismo hepático). Sin embargo, los efectos de la coadministración de dosis bajas de RTV es diferente según de que IP se trate. Así, su principal efecto sobre saquinavir y lopinavir es aumentar la absorción y, en menor medida, enlentecer su metabolismo y eliminación. Ello se traduce en un aumento considerable de las C<sub>máx</sub>, C<sub>min</sub> y AUC. En cambio, el principal efecto sobre indinavir y amprenavir es la inhibición de su metabolismo, lo que se traduce en un aumento de la semivida (β), C<sub>min</sub> y AUC, mientras que la C<sub>máx</sub> se modifica en mucha menor medida. El efecto de RTV sobre ATV da lugar a un incremento significativo de las C<sub>máx</sub>, C<sub>min</sub> y AUC y a una prolongación de la semivida (β)<sup>28</sup>. Tras la adición de 100 mg de RTV a una pauta de de 300 mg/día en 30 voluntarios sanos se observaron au-

mentos de la C<sub>máx</sub> (3.288 a 6.456 ng/ml) y del AUC (16.874 a 63.348 ng · h/ml), con un incremento de la C<sub>min</sub> unas 10 veces comparado con ATV sin RTV<sup>29</sup>. Las C<sub>p</sub> de ATV observadas tras la administración de 300 mg junto con 100 mg de RTV al día en distintos estudios se muestran en la tabla 2<sup>29-32</sup>.

## Farmacodinamia

Tras el análisis de los datos procedentes de 38 pacientes tratados durante el acceso expandido de ATV, González de Requena et al señalaron un intervalo entre 150 y 850 ng/ml, ya que los pacientes con C<sub>min</sub> > 150 ng/ml tuvieron más probabilidades de respuesta virológica a las 12 semanas (85%), y el 75% de los que presentaron C<sub>min</sub> superiores tuvieron hiperbilirrubinemia > 2 mg/dl<sup>33</sup>. Aunque este intervalo terapéutico deriva de pacientes que habían tomado una media de 5 tratamientos previos, una media un IP (0-5) y con una mediana de 2 mutaciones (RIQ, 2-3) en el gen de la proteasa, ésta es la C<sub>min</sub> recomendada también para pacientes sin mutaciones de resistencia a IP<sup>34,35</sup>. En estudios posteriores no se ha encontrado una clara relación entre las C<sub>min</sub> de ATV y la respuesta virológica en

TABLA 2. Concentraciones plasmáticas de atazanavir observadas en diferentes estudios tras la administración de 300 mg al día junto con 100 mg de ritonavir

Autor y referencia bibliográfica	n (ng/ml)	C <sub>máx</sub> (ng ? h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (h)	Semivida β
Agarwala S et al <sup>29</sup>	10	5.233 ± 3.033	53.761 ± 35.294	862 ± 838	8,6 ± 2,3
Von Hentig N et al <sup>18</sup>	74	2.492 <sup>a</sup>	33.904 <sup>a</sup>	423 <sup>a</sup>	
Ray JE et al <sup>20</sup>	53			476 (< 25-2.108) <sup>e</sup>	
Moltó J et al <sup>22</sup>	31			711 (394- 914) <sup>b,d</sup>	
Bertz R et al <sup>24</sup>	94			747 (422-983) <sup>b</sup>	
Cleijßen RM et al <sup>26</sup>	70			740 (490-1.040) <sup>b,d</sup>	
Taburet AM et al <sup>30</sup>	71	620 (430 - 750) <sup>b</sup>	78.000 (61.000-94.000) <sup>b,f</sup>	300 (200-700) <sup>b</sup>	
Pellegrin I et al <sup>31</sup>	118			465 (233-958) <sup>b,c</sup>	
Rodríguez-Nóvoa S et al <sup>32</sup>	10	3.051 ± 1.996	29.913 ± 17.686	390 ± 460	

<sup>a</sup>Media geométrica. <sup>b</sup>Mediana y rango intercuartil. <sup>c</sup>C<sub>min</sub> calculada a partir de C<sub>12</sub> y semivida β de 8,6 h observada en Agarwala et al<sup>29</sup>. <sup>d</sup>Muestras tomadas entre 21 y 25 h tras la toma de ATV<sub>ritv</sub>. <sup>e</sup>C<sub>min</sub> calculada a partir de muestras tomadas a diferentes tiempos y semivida (β) de 8,6 h observada en ref. 28. <sup>f</sup>AUC calculada a partir de C<sub>24</sub> y C<sub>24</sub>. <sup>c</sup>C<sub>min</sub> en muestras obtenidas entre 20 y 28 h tras la toma de atazanavir.

pacientes con infección por el VIH-1 sin mutaciones en el gen de la proteasa<sup>20,22-24</sup>. Aunque no hay un punto de corte definido en las  $C_{\min}$  para ATV en pacientes sin resistencia a IP, es probable que concentraciones < 150 ng/ml sean suficientes en este tipo de pacientes. Mientras esta información no esté disponible, el control de las  $C_p$  mínimas de ATV puede ser útil para identificar a los pacientes que, tomando ATV sin potenciar, presentan concentraciones muy bajas y podrían beneficiarse de la adición de RTV, el aumento de dosis de ATV u otras medidas. Las muestras deberían ser obtenidas tras 24 h de la toma previa del fármaco y no en cualquier momento, para posteriormente calcular la  $C_{\min}$  sobre la base de una semivida  $\beta$  teórica y muy variable en los distintos pacientes.

En pacientes con mutaciones en el gen de la proteasa tampoco se ha observado una clara asociación entre las concentraciones mínimas de ATV y la respuesta virológica, pero sí con el cociente inhibitorio genotípico (CIG =  $C_{\min}/n$  mutaciones en el gen de la proteasa para ATV)<sup>26,30,36,37</sup>. En el estudio de Pellegrin et al<sup>30</sup> se indica un CIG de 220 (respuestas del 43 y 71% en pacientes con CIG menor y mayor, respectivamente), mientras que Solas et al<sup>37</sup> calcularon, mediante curvas ROC, un CIG de 183 como el que ofrecía mayor sensibilidad (74%) y especificidad (60%). En este estudio, ni la  $C_{\min}$  ni el número de mutaciones por sí solos fueron predictivos de respuesta, con un 74% de respuestas virológicas en pacientes con un CIG por encima de este punto de corte y tan sólo un 26% en los que estaban por debajo. De todas formas, aunque estas cifras pueden ser orientativas, ninguna de ellas está validada prospectivamente.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

Dado el porcentaje de ATV no metabolizado que se elimina en la orina (el 7% de la dosis administrada), la insuficiencia renal no modifica sustancialmente la PK de ATV. Esto se ha comprobado con una dosis de 400 mg/día de ATV en un grupo de 10 pacientes con insuficiencia renal crónica y aclaramiento de creatinina < 30 ml/min frente a un grupo de pacientes con características similares excepto por un aclaramiento de creatinina > 80 ml/min. Aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, la media de las  $C_{\max}$  fue un 9% inferior, mientras que la media de las  $AUC_{0-24}$  y  $C_{\min}$  ( $537 \pm 461$  frente a  $274 \pm 202$ ) fue un 19 y un 96% superiores a las del grupo control. Estos datos hay que interpretarlos teniendo en cuenta que la variabilidad interindividual en las  $C_p$  de ATV tras una dosis dada es muy importante y el escaso número de pacientes en cada grupo. En cambio, en otro grupo de 10 pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis se observaron  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{\min}$  un 40% inferiores que en el grupo de control. Ya que el aclaramiento de ATV durante la diálisis resultó ser sólo del 2,1%, los autores atribuyen estas diferencias a quelantes de fosfatos y otros fármacos habituales en esta población que pueden aumentar el pH gástrico y disminuir la solubilidad y la absorción de ATV<sup>37</sup>.

### Insuficiencia hepática

ATV se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Tras una dosis única de 400 mg de ATV se observó

una exposición al fármaco un 42% más elevada y una semivida ( $\beta$ ) más prolongada (12 frente a 6 h) en voluntarios con deterioro de la función hepática (14 en estadio B de Child-Pugh B y 2 en estadio C) comparado con voluntarios sanos<sup>16</sup>. Por otro lado, las  $C_p$  fueron similares cuando se comparó a pacientes con hepatitis crónica frente a pacientes con cirrosis (estadio A y B) en un régimen estable con 400 mg/día de ATV (21 frente a 23 pacientes) y con 300<sub>100</sub> mg/día de ATV<sub>RTV</sub> (27 pacientes en cada grupo)<sup>38</sup>. No hay datos sobre la PK de ATV en pacientes con insuficiencia hepática avanzada.

### Embarazo

Se dispone de 2 estudios sobre la PK de ATV (300<sub>100</sub> mg/día) durante la gestación. En el primero de ellos<sup>39</sup> se describe la evolución de 33 embarazos en 31 mujeres en las que se administró ATV<sub>RTV</sub>. En 16 de ellas se midieron las concentraciones plasmáticas de ATV durante el tercer trimestre del embarazo, observándose una media de 373 ng/ml; sin embargo, no se describen el intervalo y la hora de extracción de las muestras. En el segundo estudio<sup>40</sup> se realizó un análisis PK de 24 h en 17 mujeres durante el tercer trimestre de gestación y tras al menos 4 semanas tras el parto. Las medias geométricas de la  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-24}$  y  $C_{\min}$  antes y después del parto fueron 2591 ng/ml, 28.510 ng · h/l, 486 ng/ml y 2.878 ng/ml, 30.465 ng · h/l y 514 ng/ml, respectivamente ( $p > 0,5$  en todos los casos). Este estudio podría aportar más información respecto al número o al porcentaje de pacientes con  $C_{\min}$  por debajo de las recomendadas si en lugar de describir los datos como medias e intervalo de confianza del 95% de dichas medias se describieran los intervalos de las concentraciones observadas.

## Interacciones con otros fármacos

ATV es metabolizado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 y, a su vez, es un inhibidor competitivo débil de ésta y un fuerte inhibidor de la uridina difosfato-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1). Por tanto, las posibilidades de interacciones farmacológicas son amplias.

### Fármacos que disminuyen las $C_p$ de ATV por diferentes mecanismos y, por tanto, pueden comprometer su eficacia

#### Antiácidos

La solubilidad gástrica y, en consecuencia, la absorción de ATV disminuye conforme aumenta el pH<sup>1</sup>. En diferentes estudios PK en sujetos sanos y pacientes se ha demostrado que el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y, en menor medida, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> y otros antiácidos o medicación tamponada disminuyen las  $C_p$  de ATV. Se ha demostrado una reducción de las  $C_p \geq 80\%$  cuando se administran 400 mg/día de ATV no potenciado con cualquier tipo de inhibidor de la bomba de protones<sup>41,42</sup>. Con la dosis de 300<sub>100</sub> mg de ATV<sub>RTV</sub> al día se ha observado una reducción media del 30% en las  $C_p$  de ATV después de la adición de 20 mg/día de omeprazol<sup>43</sup> y del 20% con la administración de famotidina<sup>44</sup> separados 12 h de la toma de ATV en voluntarios sanos. No hay estudios PK antes y después de añadir un inhibi-

dores de la bomba de protones o un antagonistas de los receptores  $H_2$  en los mismos pacientes, sino series de pacientes que toman estos fármacos en los que se han comparado las  $C_p$  de ATV y/o la pérdida del control virológico con series históricas, con resultados discordantes<sup>43-49</sup>. En cualquier caso, se recomienda no administrarlos con ATV sin potenciar, separar su administración al menos 10 h y si, además, el régimen contiene tenofovir, aumentar la dosis de  $ATV_{RTV}$  a 400<sub>100</sub> mg/día<sup>36</sup>.

#### *Inductores de CYP4503A4*

**Rifamicinas.** El uso de rifampicina junto con ATV (dosis de hasta 400 mg/12 h ± 100 o 200 mg de RTV) está contraindicado, ya que rifampicina induce la actividad de la CYP4503A4 y hace descender las  $C_p$  a intervalos subterapéuticos<sup>50-52</sup>. Con rifabutina tan sólo hay un estudio en voluntarios sanos en el que se observó que la adición de 150-400 mg/día de ATV no modificaba la  $C_{\text{máx}}$  ni el  $AUC_{0-24}$  (no se aportan datos sobre la  $C_{\text{mín}}$ ). Asimismo, se observó un aumento en las  $C_p$  de rifabutina 2,5 veces por encima de los valores en series históricas, por lo que se recomienda su administración conjunta en dosis de 150 mg/día en días alternos o 3 veces por semana<sup>53</sup>.

**Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.** Efavirenz (EFV) disminuye la exposición de ATV una media de un 74% cuando éste se administra en una dosis diaria de 400 mg sin potenciar, mientras que las  $C_p$  de Efv no se modifican<sup>54</sup>. Algo similar ocurre con nevirapina<sup>55</sup>. Si se administra  $ATV_{RTV}$  con Efv se obtienen  $C_p$  similares a las que se logran con 400 mg/día de ATV sin potenciar<sup>56</sup>. No se conoce lo que ocurre con  $ATV_{RTV}$  y nevirapina. Con etravirina se ha observado que las  $C_{\text{mín}}$  de ATV 400 mg/día se reducen a la mitad y una media de un 38% con  $ATV_{RTV}$  300<sub>100</sub> mg/día, no recomendándose su administración conjunta<sup>36,56</sup>.

**Hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*). No debe administrarse simultáneamente, ya que cabe esperar que origine una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de ATV.

**Otros inductores de CYP4503A4** cuyos efectos sobre la PK de ATV o  $ATV_{RTV}$  no se conocen son los barbitúricos, la carbamacepina, la fenitoína, la primidona, los glucocorticoides, las tiazolidinedionas o glitazonas y el modafinilo.

#### *Tenofovir*

En 30 voluntarios sanos se observó que el  $AUC_{0-24}$ , la  $C_{\text{máx}}$  y la  $C_{\text{mín}}$  de ATV (400 mg/día) disminuyeron una media del 25% (intervalos, 19-30%), el 20% (intervalo, 14-27%) y el 39%, respectivamente, cuando se administró de manera conjunta con tenofovir (TDF)<sup>57</sup>. En 10 pacientes en tratamiento con  $ATV_{RTV}$  300<sub>100</sub> mg/día se realizó un estudio PK antes y 4 semanas después de añadir TDF y otros análogos, y se observó una reducción media del 25% en los mismos parámetros. El cociente de las medias geométricas de la  $C_{\text{mín}}$  de ATV antes y después de añadir TDF fue de 0,77 (intervalo, 0,54-1,10;  $p = 0,2$ ) y el de RTV de 0,91 (intervalo, 0,73-1,13;  $p = 0,4$ ), mientras que las  $C_p$  de tenofovir aumentaron una media del 30 al 35%. Como comentan los autores, los datos son difíciles de interpretar, debido a que el estudio tiene un tamaño muestral muy pe-

queño y a la gran variabilidad interindividual observada en las  $C_p$  de ATV<sup>58</sup>. En un estudio adicional en el que se incluyó a 40 pacientes en tratamiento con 300<sub>100</sub> mg/día de  $ATV_{RTV}$  (20 con TDF y 20 con otros análogos), la  $C_{\text{máx}}$ , el  $AUC_{0-24}$ , la  $C_{\text{mín}}$ , la semivida ( $\beta$ ) y el aclaramiento tanto de ATV como de RTV fueron idénticos en ambos grupos<sup>59</sup>. Por tanto, aunque se recomienda que cuando el tratamiento antirretroviral incluya tenofovir y ATV, éste se administre junto con RTV<sup>50</sup>, las pruebas científicas son escasas. Si realmente se produce una interacción, ésta debe ocurrir en la absorción, ya que la semivida ( $\beta$ ) de ATV no cambia al añadir TDF<sup>1,59</sup>.

#### **Fármacos cuyas concentraciones pueden aumentar por efecto de ATV o $ATV_{RTV}$ y, por tanto, aparecer efectos tóxicos**

No se recomienda la administración conjunta con astemizol, terfenadina, bepridil, quinidina, cisaprida, irinotecan, derivados ergotamínicos, lovastatina, simvastatina, midazolam, triazolam, pimocida y fluticasona. Otros fármacos que deben utilizarse con disminución de su dosis y/o control de sus concentraciones siempre que sea posible son: antiarrítmicos (amiodarona y lidocaína), anticoagulantes orales (warfarina), anticonceptivos orales (etinil estradiol y noretindrona), antidepresivos tricíclicos, antimicrobianos (claritromicina, rifabutina y dosis altas de ketoconazol e itraconazol, sobre todo con  $ATV_{RTV}$ ), bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem, verapamilo, nifedipino y nicardipino), inhibidores de la hidroxil-metil-glutaril-CoA reductasa (atorvastatina; con pravastatina no se han estudiado las posibles interacciones), inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), fluticasona (tanto por vía nasal como inhalada) y fármacos para la disfunción eréctil (sildenafil, tadalafil y vardelafilo)<sup>1,15,16,36</sup>.

#### **Fármacos cuyas concentraciones pueden disminuir por efecto de ATV o $ATV_{RTV}$**

Entre ellos se encuentra el voriconazol. Aunque no se han estudiado las interacciones de ATV con voriconazol, la administración conjunta con 100 mg de RTV/12 h da lugar a una reducción media del 39% en la exposición a voriconazol<sup>16</sup>.

#### **Otros fármacos**

No hay interacciones con metadona<sup>60</sup>. La administración conjunta de ATV con didanosina da lugar a una disminución en las  $C_p$  de esta última, al igual que de la  $C_{\text{mín}}$  de zidovudina, aunque se desconoce su significado clínico. Cuando se administra conjuntamente ATV con saquinavir o lopinavir, aumenta las  $C_p$  de ambos<sup>61,62</sup>. La administración conjunta de ATV o  $ATV_{RTV}$  y raltegravir da lugar a un aumento medio de la  $C_{\text{máx}}$  de raltegravir del 53%, del  $AUC$  del 72% y de la  $C_{\text{mín}}$  del 95% por inhibición de la UGT1A1; estos aumentos fueron menores en voluntarios sanos, sin que por ello haya que ajustar las dosis<sup>63</sup>. Mayor aún es el aumento que se observa en las  $C_p$  de maraviroc, con unas  $C_{\text{máx}}$  por encima del doble y  $AUC_{0-12}$  por encima de 3 veces las observadas en ausencia de ATV o  $ATV_{RTV}$ , en este caso por inhibición de la CYP4503A4<sup>64</sup>.

#### **Declaración de conflicto de intereses**

El autor ha declarado haber recibido financiación como ponente en reuniones científicas por parte de Abbott labo-

ratorios (España), Boehringer Ingelheim España S.A, DuPont Pharma, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithkline, Gilead Sciences, Janssen-Cilag (España), Merck Sharp & Dohme (España), Roche Pharma SA. Asimismo, ha recibido financiación para proyectos de investigación, mediante contratos de I+D, por parte de Abbott laboratorios (España), Boehringer Ingelheim España S.A, DuPont Pharma, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithkline y Roche Pharma SA.

## Bibliografía

1. Reyataz. Ficha técnica del producto, 2008. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>.
2. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, Guo Q, Stock DA, Blair WS, et al. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2093-9.
3. Dam E, Lebel-Binay S, Rochas S, Thibaut L, Faoudon JL, Thomas CM, et al. Synergistic inhibition of protease-inhibitor-resistant HIV type 1 by saquinavir in combination with atazanavir or lopinavir. *Antivir Ther*. 2007;12:371-80.
4. Zhu L, Liao M, Chil H, Sevinsky H, Eley T, Wang Y, et al. CASTLE study: Pharmacokinetics and inhibitory quotient of atazanavir/ritonavir 300/100 mg once daily compared to lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily, each in combination with fixed dose tenofovir-emtricitabine once daily, are supportive of 48 week efficacy and safety in HIV-1 infected, treatment naïve subjects. New Orleans: 9<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2008.
5. Drusano GL, Bilello JA, Preston SL, O'Mara E, Kaul S, Schnittman S, et al. Hollow-fiber unit evaluation of a new human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, BMS-232632, for determination of the linked pharmacodynamic variable. *J Infect Dis*. 2001;183:1126-9.
6. O'Mara M, Smith J, Olsen SJ, Tanner T, Schuster AE, Kaul S. BMS-232632: single oral dose safety and pharmacokinetic study in healthy volunteers. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1998 Sep 24-27; San Diego. Abstract n.º I-242.
7. Randall D, Agarwala S, Mummaneni V, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of atazanavir in healthy subjects: a summary of food effect and drug interaction studies. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002. San Diego. Abstract n.º H-1717.
8. Colombo S, Bucin T, Cavassini M, Décoster LA, Telenti A, Bolla J, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3801-8.
9. Randall D, Agarwala S, Mummaneni V, et al. Tissue compartment concentrations of atazanavir in cerebrospinal fluid, seminal fluid and plasma in HIV+ subjects. 42nd Abstract n.º H-1711.
10. Van Leeuwen E, Ter Heine R, Van der Veen F, Repping S, Beijnen JH, Prins JM. Penetration of atazanavir in seminal plasma of men infected with human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:335-7.
11. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2007;21:1899-907.
12. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggioli F, Airolidi M, Frigerio L, Bertuletti P, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS*. 2007;21:2409-15.
13. Le Tiec C, Barraill A, Goujard C, Taburet AM. Clinical pharmacokinetics and summary of efficacy and tolerability of atazanavir. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1035-50.
14. Ford J, Boffito M, Maitland D, Hill A, Back D, Khoo S, et al. Influence of atazanavir 200 mg on the intracellular and plasma pharmacokinetics of saquinavir and ritonavir 1600/100 mg administered once daily in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1009-16.
15. Reyataz. Scientific discussion. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/reyataz/586503en6.pdf>
16. Reyataz. Full Prescribing Information. US Food and Drug Administration. 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/der/foi/label/2008/021567s015lbl.pdf>
17. O'Mara E, Randall D, Stoltz R, Geraldes M, Mummaneni V. BMS-232632: a prospective study of age and gender effects on the single-dose pharmacokinetics in healthy volunteers. 1<sup>st</sup> International AIDS Society Conference. 2001. Buenos Aires. Abstract n.º 180.
18. Von Hentig N, Babacan E, Lennemann T, Knecht G, Carlebach A, Harder S, et al. The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related co-factors. *J Antimicrob Chemother*. 2008; Advance Access published on May 13, 2008.
19. O'Mara E, Piliero P, Drusano G, Mummaneni V, Preston S, Schuster A, et al. BMS-232632: a preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of BMS-232632 in a protease inhibitor-naïve HIV+ population [abstract P9]. *AIDS*. 2000;14 Suppl. 4:S19.
20. Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ. Therapeutic drug monitoring of atazanavir: surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:291-9.
21. Smith DE, Jegannathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials*. 2006;7:34-8.
22. Moltó J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, Blanco A, et al. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit*. 2007;29:648-51.
23. Poirier JM, Guiard-Schmid J, Meynard J, et al. Atazanavir (ATV) plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg ATV or ritonavir boosted ATV (300/100 mg) qd in clinical practice. 7<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2006. Lisbon. Abstract 11.
24. Bertz R, Wang Y, Mahnke L, Persson A, Chung E, Mathew M, et al. Assessment of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships through 48 Weeks from a Study in HIV+, ART-naïve Subjects Receiving Antiretroviral Regimens Containing Atazanavir 400 mg or Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg Once Daily. 14<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Los Angeles. Abstract 565.
25. Winston A, Bloch M, Carr A, Amin J, Mallon PW, Ray J, et al. Atazanavir trough plasma concentration monitoring in a cohort of HIV-1-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:380-7.
26. Cleijsen RM, Van de Ende ME, Kroon FP, Lunel FV, Koopmans PP, Gras L, et al. Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:897-900.
27. Bonora S, D'Avolio A, Tettoni C, et al. A pilot study evaluating plasma and intracellular pharmacokinetics (PK) of switching from atazanavir (ATV) 400mg QD to ATV 200 mg BID in HIV+ patients. 9<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2008. New Orleans. Abstract n.º O17.
28. King JR, Wynn H, Brundage R, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:291-310.
29. Agarwala S, Russo R, Mummaneni V, Randall D, Geraldes M, O'Mara E. Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction Study of Atazanavir (ATV) with Ritonavir (RTV) in Healthy Subjects. 42<sup>nd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002. San Diego. Abstract n.º H-1716.
30. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gérard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2091-6.
31. Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, Boucher S, Neau D, Fleury H, et al. Virological responses to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). *Antivir Ther*. 2006;11:421-9.
32. Rodríguez-Nóvoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21:41-6.
33. Di Giambenedetto S, De Luca A, Villani P, Bacarelli A, Ragazzoni E, Regazzi M, et al. Atazanavir and lopinavir with ritonavir alone or in combination: analysis of pharmacokinetic interaction and predictors of drug exposure. *HIV Med*. 2008;9:239-45.
34. Gonzalez de Requena D, Bonora S, Canta F, Marrone R, D'Avolio A, Sciandra M, et al. Atazanavir trough is associated with efficacy and safety: definition of therapeutic range. 12<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2005. Boston. Abstract 645.
35. Optimizing TDM in HIV clinical care. 2003. Disponible en: <http://www.hivpharmacology.com>.
36. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [accedido Ene 08]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
37. Agarwala S, Eley T, Child M, Persson A, Filoromo D, Xu X, et al. Pharmacokinetics of Atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis. 8<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2007. Budapest. Hungary.
38. Barreiro P, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 2007;195:973-9.

39. Natha M, Hay P, Taylor G, Wood C, Sarner L, Cunningham L, et al. Atazanavir Use in Pregnancy: a report of 33 cases. 14<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Los Angeles. Abtract n.º 750.
40. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, Airolidi M, Frigerio L, Bertuletti P, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. AIDS. 2007;21:2409-15.
41. Agarwala S, Gray K, Elay T, et al. Pharmacokinetic interaction between atazanavir and omeprazole in healthy subjects. 3<sup>rd</sup> Internation al AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatmen. 2005. Rio de Janeiro. Abstract n.º WePe3.3C08.
42. Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E, et al. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. Pharmacotherapy. 2006;26:341-6.
43. Luber AD, Brower R, Kim D, Silverman R, Peloquin CA, Frank I. Steady-state pharmacokinetics of once-daily fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir alone and in combination with 20 mg omeprazole in healthy volunteers. HIV Med. 2007;8:457-64.
44. Kiser JJ, Lichtenstein KA, Anderson PL, Fletcher CV. Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient with human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy. 2006;26:511-4.
45. Agarwala S, Persson A, Eley M, et al. Effect of famotidine 20 and 40mg dosing regimens on the bioavailability of atazanavir with ritonavir in combination with tenofovir in healthy subjects. 14<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Los Angeles. Abtract n.º 568.
46. Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Bonnard P, Meynard JL, Slama L, Lukiana T, et al. Proton pump inhibitors do not reduce atazanavir concentrations in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted atazanavir. AIDS. 2005;19:1937-8.
47. Sahlhoff EG, Duggan JM. Clinical outcomes associated with concomitant use of atazanavir and proton pump inhibitors. Ann Pharmacother. 2006;40:1731-6.
48. Chan-Tack KM, Edozien A. Ritonavir-boosted atazanavir may be efficacious in HIV-infected patients concurrently receiving omeprazole. Clin Infect Dis. 2006;42:1344.
49. Furtek KJ, Crum NF, Olson PE, Wallace MR. Proton pump inhibitor therapy in atazanavir-treated patients: contraindicated? J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41:394-6.
50. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3336-42.
51. Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M, Soriano A, López-Púa Y, Blanco JL, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. HIV Med. 2007;8:131-4.
52. Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, Alston-Smith B, Koletar SL, Zolopa AR, et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3104-10.
53. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, Gerald M, Stoltz R, O'Mara E. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002. Seattle. Abstract 445-W.
54. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002. Seattle. Abstract n.º 443-W.
55. Dally E, Tribut O, Tattevin P, Arvieux C, Perré P, Raffi F, et al. Influence of tenofovir, nevirapine and efavirenz on ritonavir-boosted atazanavir pharmacokinetics in HIV-infected patients. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62:523-6.
56. Schöller-Gyure M, Woodfall B, De Marez T, et al. Pharmacokinetics of TMC125, with atazanavir and atazanavir/ritonavir. 46<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006. San Francisco. Abstract n.º P278.
57. Kaul S, Bassi K, Damle B, Xie J, Gale J, Kearne B, et al. Pharmacokinetic Evaluation of the Combination of Atazanavir, Enteric Coated Didanosine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate for a Once-Daily Antiretroviral Regimen. 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003 Chicago. Abstract A1616.
58. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gérard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:2091-6.
59. Von Hentig N, Dauer B, Haberl A, Klauke S, Lutz T, Staszewski S, et al. Tenofovir comedication does not impair the steady-state pharmacokinetics of ritonavir-boosted atazanavir in HIV-1-infected adults. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:935-40.
60. Friedland G, Andrews L, Schreibman T, Agarwala S, Daley L, Child M, et al. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. AIDS. 2005;19:1635-41.
61. Von Hentig N, Müller A, Rottmann C, Wolf T, Lutz T, Klauke S, et al. Pharmacokinetics of saquinavir, atazanavir, and ritonavir in a twice-daily boosted double-protease inhibitor regimen. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1431-9.
62. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, Diaz M, Feijoo M, Pou L, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. AIDS. 2006;20:1131-9.
63. Raltegravir. Ficha técnica del producto. 2008. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/isentress/isentress.htm>
64. Abel S, Russell D, Taylor-Worth RJ, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2008;65 Suppl 1:27-37.