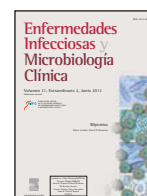




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Interacciones farmacocinéticas

Piedad Arazo Garcés^{a,*} e Ignacio de los Santos Gil^b

^aServicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bServicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Palabras clave:

Rilpivirina
Interacciones medicamentosas
Infección VIH

RESUMEN

Rilpivirina (RPV) es un fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), con potente actividad antiviral, aprobado para pacientes *naïve*, con perfil de efectos secundarios diferente a los INNTI de primera generación. Las interacciones farmacológicas producidas por RPV se deben a su efecto sobre el sistema CYP450, es sustrato de CYP3A4 y ligeramente inductor. Además, *in vitro* es inhibidor de la glucoproteína-P. RPV presenta interacciones farmacológicas clínicamente significativas, entre las que destacan los inhibidores de la proteasa, a excepción de darunavir y lopinavir potenciados, y los INNTI efavirenz y nevirapina. La toma de RPV junto con fármacos que aumentan el pH gástrico, como omeprazol, o los que inducen el CYP3A4, como rifampicina, puede causar reducciones significativas en las concentraciones de RPV y está contraindicada. El uso concomitante de RPV con un inhibidor del CYP3A4, por ejemplo claritromicina, puede provocar aumento de las concentraciones de RPV. Se recomienda la administración de RPV con alimentos para obtener mejor absorción y valores plasmáticos adecuados.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacokinetic interactions

ABSTRACT

Rilpivirine (RPV) is a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) that has been approved for use in treatment-naïve patients and which has potent antiviral activity. Its adverse effects profile differs from that of first-generation NNRTIs. The pharmacological interactions produced by RPV are due to its effects on the CYP450 system; RPV is a substrate and mild inducer of CYP3A4. Moreover, *in vitro*, RPV inhibits glycoprotein-P. RPV has clinically significant pharmacological interactions, especially with protease inhibitors (except boosted darunavir and lopinavir) and the NNRTIs efavirenz and nevirapine. Coadministration of RPV with drugs that increase gastric pH, such as omeprazole, or those inducing CYP3A4, such as rifampicin, can significantly reduce RPV concentrations and is contraindicated. The concomitant use of RPV with a CYP3A4 inhibitor (such as clarithromycin) can increase RPV concentrations. Administration of RPV with food is recommended to obtain better absorption and adequate plasma values.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Rilpivirine
Drug interactions
HIV infection

Introducción

El TMC278 o rilpivirina (RPV) es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (INNTI), que a la dosis de 25 mg ha demostrado no inferioridad respecto a efavirenz con mejor tolerancia y seguridad en pacientes *naïve*¹.

RPV se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (en especial por la acción de la enzima CYP3A4, de la que es sustrato y ligeramente inductor) y, por lo tanto, su coadministración con medi-

camentos que influyen en la actividad del CYP3A4 puede alterar la exposición de la RPV².

Los fármacos que inducen la actividad del CYP3A4 pueden desencadenar un descenso de las concentraciones de RPV en plasma y potencial pérdida de eficacia terapéutica y, por el contrario, los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas. Además, la coadministración de RPV con medicamentos que aumentan el pH gástrico puede afectar su absorción produciendo una disminución de exposición plasmática³.

El objetivo de este artículo es revisar la información disponible de las interacciones de RPV con los distintos fármacos antirretrovirales y con otros que pueda necesitar el paciente, administrados conjuntamente. Queremos destacar que la mayoría de los estudios farmacociné-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parazo@salud.aragon.es (P. Arazo Garcés).

ticos de RPV se han realizado con la dosis de 150 mg/24 h, muy superior a la aprobada de 25 mg, por lo que no es probable que a esta dosis 1 vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre la exposición de los medicamentos metabolizados por las enzimas del CYP⁴.

Antivirales

Antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. En general, no se espera que se produzcan interacciones de relevancia clínica cuando RPV se administre junto a abacavir, emtricitabina (FTC), estavudina, lamivudina, didanosina o zidovudina⁵.

Se ha valorado la interacción entre RPV y tenofovir (TDF) en un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en 16 voluntarios sanos. Ambos fármacos fueron administrados junto con alimentos. La administración de TDF (300 mg c/24 h) no modificó de forma significativa la farmacocinética de RPV (150 mg c/24 h). En presencia de RPV, el área bajo la curva (AUC) de TDF aumentó un 24% (los aumentos en la C_{min} y C_{max} fueron similares). Este aumento se considera que no presenta importancia clínica, por lo que estos fármacos pueden administrarse conjuntamente sin que se requiera ningún ajuste de dosis. La combinación fue bien tolerada⁶.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. No se recomienda la administración conjunta de RPV junto a nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) o etravirina (ETR). Su combinación con RPV puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esta.

Sin embargo, la administración secuencial de EFV y RPV parece ser segura. Un estudio farmacocinético en voluntarios sanos demostró que al administrar de forma secuencial EFV seguido de RPV, el efecto inductor de EFV hace que la C_{min} de RPV sea un 25% menor durante aproximadamente 4 semanas⁷. Mills et al⁸ realizaron un estudio abierto en 49 pacientes virológicamente suprimidos, que habían estado recibiendo el comprimido único de TDF/FTC/EFV durante un mínimo de 3 meses y cambiaron su tratamiento por intolerancia a EFV a RPV/TDF/FTC. La mediana de CD4 era de 653 células/ μ l. A las 4 semanas, todos los pacientes mantenían una carga viral indetectable. La combinación RPV/TDF/FTC fue bien tolerada. La mitad de los sujetos presentó valores detectables de EFV 4 semanas después de su suspensión. La C_{min} de RPV fue de 55 ng/ml a las 2 semanas y de 68-85 ng/ml a las 4-12 semanas. Estos resultados confirman que la leve reducción en los valores de RPV debida al EFV remanente en plasma carece de consecuencias clínicas.

Inhibidores de la proteasa. No se dispone de estudios farmacocinéticos con todos los inhibidores de la proteasa (IP); sin embargo, debido al efecto inhibidor del IP sobre el CYP3A4 hay una potencial interacción que puede justificar el ajuste de dosis; así, la administración conjunta de RPV con nelfinavir, atazanavir, saquinavir, fosamprenavir o tipranavir (potenciados o no con ritonavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de RPV y no es de esperar que RPV afecte a las concentraciones plasmáticas de estos IP. Por ello, y al no disponer de ensayos clínicos que evalúen estas interacciones, se recomienda precaución con la administración conjunta con RPV⁴.

Con darunavir/ritonavir (DRV/r), que también tiene efecto sobre el CYP3A4, se dispone de estudios farmacocinéticos. Se trata de un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en voluntarios sanos ($n = 16$), que recibieron en 2 sesiones separadas por un período de lavado de 14 días: RPV 150 mg 1 vez al día (QD) durante 11 días o DRV/r 800/100 mg QD 22 días coadministrado con RPV 150 mg QD de los días 12 al 22. Se observó impacto en los valores de RPV, de manera que el AUC de RPV se incrementó en un 79%, la C_{max} 2,3 veces y la C_{min} 2,78 veces. Los parámetros farmacocinéticos de DRV/r no se modificaron. Aunque este estudio sugiere que sería necesaria una reducción de dosis de RPV cuando se coadministra junto a DRV/r,

dado que la dosis utilizada fue de 150 mg, muy superior a la dosis terapéutica aprobada de 25 mg, la administración de DRV/r junto a la dosis aprobada de RPV no requiere ajuste de dosis, pues la interacción carece de importancia en la clínica⁹.

También se dispone de datos farmacocinéticos de la combinación de lopinavir/r (LPV/r) y RPV. Se trata de un estudio abierto de diseño cruzado, en el que 16 voluntarios fueron aleatorizados a 2 ramas: RPV solo durante 10 días o LPV/r durante 20 días, los primeros 10 días solo y los 10 últimos en combinación con RPV (150 mg c/24 h). Tras 14 días de período de lavado se invirtió la secuencia. Los fármacos se administraron junto con alimentos. Se observó un incremento de la exposición de RPV (AUC_{24h}) del 52% debido al efecto inhibidor del LPV/r del CYP3A4, la C_{max} y C_{min} aumentaron un 29 y un 74%, respectivamente. No se observaron cambios en los parámetros farmacocinéticos de LPV/r. Dado que la dosis utilizada de RPV fue de 150 mg, muy superior a la dosis terapéutica aprobada de 25 mg, no es de esperar interacción con repercusión clínica. Así, cuando estos 2 fármacos se administren conjuntamente no se recomienda ajuste de dosis¹⁰.

Inhibidores de integrasa.

– *Raltegravir.* No se espera que se produzcan interacciones de relevancia clínica con la administración conjunta de 25 mg de RPV 1 vez al día junto a raltegravir 400 mg 2 veces al día. En un estudio fase I, abierto, aleatorizado y con diseño cruzado, que evaluó la interacción farmacocinética entre RPV y raltegravir se incluyeron 24 voluntarios sanos que recibieron en una sesión 25 mg de RPV al día durante 11 días y en otra sesión recibieron raltegravir 400 mg cada 12 h durante 4 días, seguidos inmediatamente por la coadministración de 25 mg de RPV cada 24 h junto a 400 mg de raltegravir cada 12 h durante 11 días más. Todos los fármacos se administraron con comida. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de RPV, raltegravir y el glucurónido de raltegravir al final de cada tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos de RPV no se vieron alterados cuando se coadministró junto a raltegravir. RPV tampoco afectó a la farmacocinética de raltegravir ni de su glucurónido de manera clínicamente significativa, por lo que no se requiere ajuste de dosis¹¹.

– *Dolutegravir.* Los resultados del trabajo realizado por Ford et al¹² indican que dolutegravir no presenta interacciones farmacocinéticas importantes con RPV, por lo que pueden asociarse sin que se requiera ajuste de dosis. Se trata de un estudio de fase I, abierto, cruzado, en el que se incluyeron 16 voluntarios sanos que recibieron, en diferentes períodos, dolutegravir 50 mg/24 h durante 5 días ($n = 16$), RPV 25 mg/24 h durante 11-12 días, también sola o en combinación con dolutegravir. Los fármacos se tomaron con una comida de moderado contenido en grasa. No se observaron interacciones farmacocinéticas importantes. En presencia de RPV, el AUC, la C_{max} y la C_{min} de dolutegravir aumentaron un 12, 13 y 22%, respectivamente. Dolutegravir aumentó el AUC, la C_{max} y la C_{min} de RPV un 6, 10 y 21%. Estos cambios en la farmacocinética no tienen relevancia clínica, por lo que no es necesario ajuste de dosis.

Antagonistas del CCR5. No se dispone de estudios que valoren la farmacocinética de RPV y maraviroc; sin embargo, dadas las vías metabólicas de ambos fármacos, no se espera que haya una interacción medicamentosa clínicamente relevante, por lo que no es necesario ajustar dosis⁴.

Otros antivirales

– *Ribavirina.* No existen datos publicados, aunque no se espera que se produzcan interacciones de relevancia clínica cuando RPV se administre junto a ribavirina⁴.

– *Telaprevir.* Este fármaco es sustrato e inhibidor potente del CYP3A4, y sustrato e inhibidor de la glucoproteína-P. Kakuda et al¹³ realiza-

ron un estudio aleatorizado y de diseño cruzado en voluntarios sanos para evaluar la interacción entre el IP del virus de la hepatitis C telaprevir y los antirretrovirales ETR y RPV. Se incluyó a 32 voluntarios sanos que recibieron, en dosis múltiples, ETR 200 mg/12 h o RPV 25 mg/24 h, y telaprevir 750 mg/8 h solos o en combinación. Las concentraciones de RPV aumentaron en presencia de telaprevir (AUC un 79% mayor, C_{\min} un 89% mayor y C_{\max} un 47% mayor). Estos aumentos no fueron relevantes respecto a la prolongación del intervalo QTcF (este aumentó más de 30 ms en 8 voluntarios; sin embargo, los valores permanecieron dentro del intervalo de normalidad). Las concentraciones de telaprevir se redujeron levemente (AUC un 8% menor, C_{\min} un 13% menor y C_{\max} un 5% menor). El efecto adverso observado con mayor frecuencia fue el dolor de cabeza. Dado que los cambios observados en los parámetros farmacocinéticos no se consideran clínicamente relevantes, no se recomienda ajuste de dosis al asociar telaprevir con RPV o ETR¹³.

Antiepilépticos

Carbamacepina, fenobarbital, oxcarbacepina y fenitoína, dado el efecto inductor de las enzimas del CYP3A, podrían reducir de forma importante las concentraciones plasmáticas de RPV comprometiendo su eficacia terapéutica, por lo que no se recomienda su asociación. Como alternativas terapéuticas se podrían considerar las siguientes: amitriptilina o gabapentina para la neuralgia; lamotrigina, gabapentina o vigabatrina para las convulsiones. Ácido valproico es otra alternativa⁴.

Antifúngicos

– *Anidulafungina*. Solo hay información teórica, basada en las vías de eliminación de los fármacos y en su posible efecto sobre el metabolismo de otros fármacos. Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450, por lo que es poco probable que tenga efectos clínicamente relevantes sobre fármacos que se metabolizan por esta vía. Su eliminación renal es insignificante. Basándose en estos datos, una interacción con RPV parece poco probable¹⁴.

– *Ketoconazol*. Hay potencial interacción que puede justificar un ajuste de dosis. Se ha valorado el efecto de ketoconazol en la farmacocinética de RPV a través de un estudio abierto, aleatorizado y cruzado en 14 voluntarios sanos que recibieron RPV (150 mg) y ketoconazol (400 mg/día) durante 11 días. Todos los fármacos se tomaron con comida. Dado el efecto inhibitorio de las enzimas del CYP3A del ketoconazol, los parámetros de AUC, C_{\max} y C_{\min} de RPV aumentaron un 49, 30 y 76%, respectivamente, cuando se administró con ketoconazol y hubo disminución de los parámetros referentes a ketoconazol (AUC un 24%, C_{\min} un 66%). Al igual que con otros fármacos, como la dosis utilizada de RPV fue muy superior a la aprobada, se recomienda monitorizar la eficacia del antifúngico azólico cuando se coadministre junto a RPV⁴.

Con otros antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) no se han realizado estudios, pero dado el efecto de estos azoles en el sistema enzimático CYP3A hay una interacción teórica y la administración de RPV junto a estos antifúngicos azólicos puede aumentar las concentraciones plasmáticas de RPV. Al igual que con ketoconazol se recomienda precaución y monitorizar la eficacia antifúngica cuando estos fármacos se administren conjuntamente con RPV.

Antimicrobianos

Antimicobacterianos

– *Rifabutina*. Crauwels H et al¹⁵ estudiaron la interacción entre RPV y rifabutina. Ambos fármacos son sustratos del CYP3A4; rifabutina es, además, inductor de dicha enzima. Se realizó un estudio abierto

y aleatorizado, de diseño cruzado, con 3 ramas en 18 voluntarios sanos. Recibieron RPV 150 mg/24 h y rifabutina 300 mg/24 h, en monoterapia y en combinación, durante 11 días. Los fármacos fueron administrados tras el desayuno. Se tomaron muestras de RPV, rifabutina y su metabolito 25-O-desacetilrifabutina en el día 11. Rifabutina redujo el AUC_{24h}, la C_{\max} y la C_{\min} de RPV un 46, 35 y 49%, respectivamente. RPV no modificó el AUC_{24h} de rifabutina ni de su metabolito. La significativa reducción de la exposición a RPV en presencia de rifabutina se explica como una inducción del CYP3A4 por parte de rifabutina, y es una asociación contraindicada o no recomendada hasta que no se disponga de datos adecuados sobre ajuste de dosis de RPV.

– *Rifampicina*. La asociación con rifampicina está contraindicada. Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y cruzado en voluntarios sanos para determinar el efecto de rifampicina en la farmacocinética de RPV. Dieciséis voluntarios sanos recibieron RPV (150 mg/día durante 7 o 11 días) + rifampicina (600 mg/día durante 7 días). Todos los fármacos se tomaron con comida. Los parámetros AUC, C_{\max} y C_{\min} de RPV disminuyeron un 80, 69 y 89%, respectivamente, cuando esta se administró con rifampicina, sin observar cambios en los parámetros farmacocinéticos de rifampicina ni de sus metabolitos. Con estos resultados no debe administrarse la combinación con rifampicina, ya que es probable que conduzca a la pérdida del efecto terapéutico de RPV².

– *Rifapentina*. No se ha estudiado. Es de esperar descensos significativos en las concentraciones de RPV en plasma por el efecto inductor enzimático del antimicobacteriano, y es una combinación contraindicada por el riesgo de pérdida de eficacia de la RPV⁴.

Antibióticos macrólidos

No se han realizado estudios con claritromicina, eritromicina ni troleandomicina, pero por el efecto inhibidor de las enzimas del CYP3A4 se espera que desencadenen un aumento de exposición de RPV, por lo que su combinación con este antirretroviral no se recomienda y si se precisa el uso de macrólidos la alternativa sería azitromicina, pues esta no impacta en la vía metabólica de RPV^{4,16}.

Inhibidores de la bomba de protones

RPV no debe asociarse con inhibidores de la bomba de protones. Crauwels et al¹⁷ presentaron los resultados de un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en 16 voluntarios sanos, que recibieron RPV sola 150 mg/24 h durante 11 días y, tras un período de lavado de 14 días, omeprazol 20 mg/24 h durante 22 días, asociándolo los últimos 10 días con RPV 150 mg/24 h. Los fármacos se administraron después del desayuno. En presencia de omeprazol, el AUC, la C_{\max} y C_{\min} de RPV se redujeron un 40, 40 y 33%, respectivamente, que se justifica por disminución de la absorción debido al aumento del pH gástrico (fig. 1). Dado que la dosis de RPV seleccionada para su posterior desarrollo es de 25 mg/24 h, no se recomienda su asociación con omeprazol. El efecto de RPV sobre omeprazol (reducción del 14% del AUC de omeprazol y aumento leve de la formación de su metabolito OH-omeprazol) carece de importancia clínica y demuestra que el efecto inductor de RPV sobre el CYP2C19 es débil. La combinación fue, en general, bien tolerada.

Con otros inhibidores de la bomba de protones como lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol no se ha estudiado, aunque no deben administrarse junto con RPV, pues el efecto en el aumento del pH gástrico puede desencadenar una disminución de la absorción de RPV con la correspondiente pérdida de su efecto terapéutico⁴.

Antagonistas de los receptores H₂

– *Famotidina*. Los resultados del estudio realizado por Van Heeswijk et al³ confirman que la biodisponibilidad de RPV es dependiente

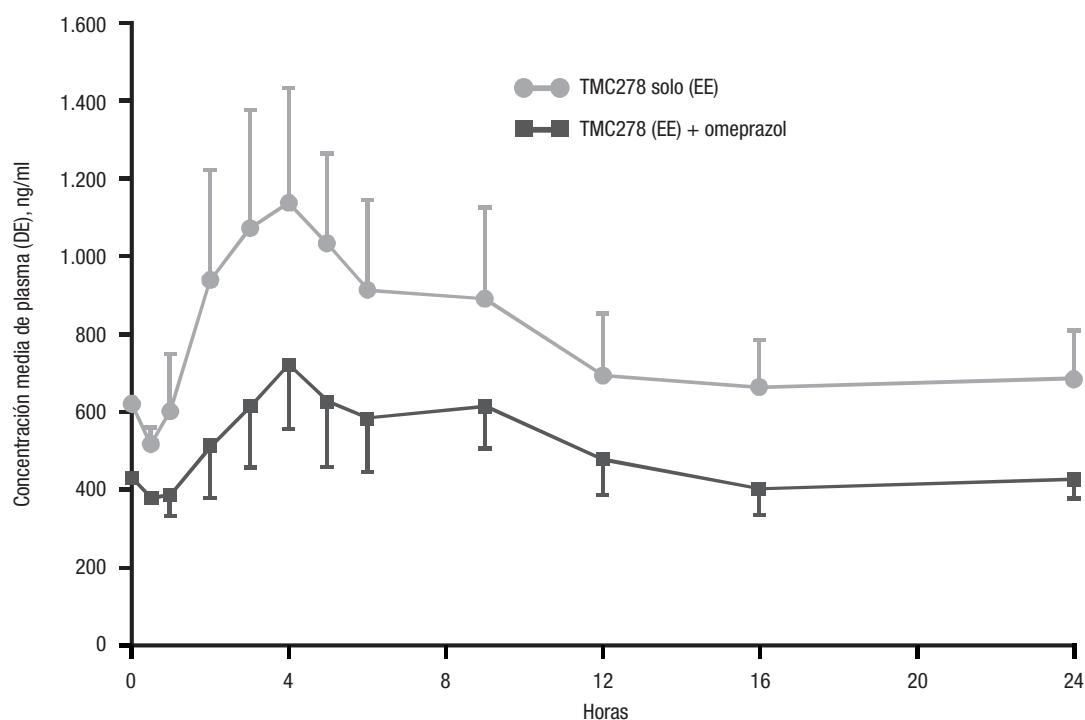


Figura 1. Perfil farmacocinético de rilpivirina y omeprazol¹⁷. DE: derivación estándar; EE: estado estacionario.

del pH gástrico, y sugieren que la toma separada de RPV y famotidina 40 mg (el antirretroviral 4 h antes o 12 h después de famotidina) previene la reducción de la absorción del antirretroviral, permitiendo así la coadministración de ambos fármacos sin modificación de la dosis. Se trata de un estudio de dosis única, abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en 24 voluntarios sanos, que recibieron en 4 ocasiones (separadas cada una por un período de lavado de 14 días) famotidina en diferentes momentos respecto a la RPV. Cuando se administró famotidina 40 mg 12 h antes de RPV, el AUC del antirretroviral disminuyó un 9% sin modificarse la C_{max} y la C_{min} . Si se administraba 4 h después, el incremento del AUC de RPV fue de un 13% y la C_{max} un 21%; estos cambios de farmacocinéticos no se relacionaron con pérdida de la eficacia clínica. Sin embargo, cuando famotidina se administró 2 h antes de RPV, los valores de C_{max} y AUC de RPV disminuyeron un 85 y 76%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos de famotidina no se vieron influenciados por RPV. Con estos resultados se recomienda administrar el antagonista H_2 12 h antes o 4 h después de la administración de RPV.

Con ranitidina, nizatidina y cimetidina no se ha estudiado el impacto de la administración conjunta, sin embargo se recomienda precaución cuando se coadministre, ya que el aumento del pH gástrico puede provocar una reducción en las concentraciones plasmáticas de RPV⁴.

Antiácidos

No se ha estudiado su coadministración con RPV. No obstante se recomienda precaución cuando se utilice RPV junto a antiácidos, ya que las concentraciones plasmáticas de RPV pueden verse reducidas debido a un aumento del pH gástrico. Los antiácidos deberían administrarse al menos 2 h antes o 4 h después de RPV⁴.

Analgésicos

– **Metadona.** Los resultados de los estudios publicados indican que no se requiere ajuste de dosis inicialmente cuando se añade RPV a un paciente en pauta de mantenimiento con metadona. Se ha investigado la interacción entre RPV y metadona en 13 voluntarios sanos en pauta estable de metadona a una dosis de entre 60 y 150 mg diarios. Durante 14 días, los voluntarios recibieron su dosis habitual de metadona y se determinaron las concentraciones de R y S-metadona al final de este período. Se añadió RPV (25 mg/24 h) durante 11 días y se analizaron nuevamente ambos isómeros de metadona así como los valores de RPV al final del período. Los fármacos se administraron bajo terapia directamente observada y junto con alimentos. La adición de RPV redujo las concentraciones de R-metadona (isómero activo): el AUC fue un 22% menor (intervalo de confianza del 90%, 9-33 menor), la C_{max} disminuyó un 14% y la C_{min} un 16%. Las reducciones en S-metadona fueron similares. No se observaron síntomas de abstinencia que obligaran a modificar la dosis de metadona. Las concentraciones de RPV se hallaban dentro de los valores esperados. Aunque la disminución de los metabolitos de metadona no repercute en su eficacia, por precaución se recomienda monitorizar síndrome de abstinencia por si algún paciente requiriera ajuste de dosis¹⁸.

– **Paracetamol.** Los resultados de un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en voluntarios sanos sugieren que no es necesario ajuste de dosis cuando se coadministra RPV y paracetamol. En 2 ocasiones separadas por un período de lavado de 14 días se les administraron dosis únicas de paracetamol 500 mg antes o después de la administración de RPV 150 mg c/24 h durante 11 días. Ni el AUC ni la C_{max} del paracetamol ni las AUC de sus metabolitos glucurónico y sulfato se vieron significativamente afectados con la dosis de RPV 150 mg cada 24 h¹⁹.

Anticonceptivos orales

Según los resultados del estudio realizado por Crauwels et al, RPV (25 mg/24 h) se puede coadministrar con anticonceptivos orales sin que se requiera ajustar la dosis, dado que no se produce una interacción clínicamente significativa entre ambos. En este estudio abierto se incluyeron 18 mujeres seronegativas, que recibieron 3 ciclos de tratamiento anovulatorio con una asociación de 1 mg de noretindrona y 35 µg de etinilestradiol c/24 h durante 21 días del ciclo. Durante los primeros 15 días del último ciclo recibieron adicionalmente RPV. En presencia de RPV, la farmacocinética de noretindrona no se modificó y tampoco el AUC ni la C_{min} de etinilestradiol. La C_{max} de etinilestradiol fue un 17% mayor, aumento que no se considera clínicamente importante. Tampoco se modificaron los valores plasmáticos de progesterona, hormona luteinizante ni hormona foliculoestimulante en presencia de RPV.

Inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa

– *Atorvastatina*. Puede administrarse junto con RPV sin que se requiera ajuste de dosis, ya que el AUC_{24h} de la actividad hidroximetilglutaril-CoA reductasa total (calculada como la suma de atorvastatina y sus 2 metabolitos, 2-OH- y 4-OH-) aumentó solo un 20% y atorvastatina no modificó significativamente la cinética de RPV. En un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado se incluyeron 16 voluntarios sanos que recibieron, en 2 sesiones separadas por un período de lavado mínimo de 14 días, atorvastatina 40 mg/24 h durante 4 días o RPV 150 mg/24 h 15 días asociando atorvastatina los últimos 4 días. En presencia de RPV no se modificaron ni la C_{min} ni el AUC de atorvastatina y la C_{max} aumentó un 35%. Las AUC de sus metabolitos activos 2-OH-atorvastatina y 4-OH-atorvastatina aumentaron un 39 y un 23%, respectivamente. La razón entre las AUC del metabolito 2-OH y atorvastatina aumentó un 23%. Las combinaciones fueron seguras y bien toleradas. Debe considerarse que la dosis estudiada de RPV en este estudio es superior a la dosis terapéutica aprobada, por lo que el impacto en los cambios farmacocinéticos será menor al reflejado en este estudio²¹.

Otros fármacos

Se ha realizado un estudio en voluntarios sanos de las modificaciones farmacocinéticas de la administración conjunta de RPV y digoxina. Se concluye que RPV, a las dosis habituales empleadas en terapéutica, no tiene un efecto inhibidor clínicamente importante sobre la glucoproteína-P (que sí se ha observado in vitro). Se trata de un estudio de fase I, abierto, aleatorizado y cruzado, en el que 22 voluntarios sanos recibieron una dosis única de 0,5 mg de digoxina antes y después de 10 días de RPV 25 mg/24 h. RPV no modificó la farmacocinética de digoxina. Dado que digoxina es el principal sustrato de la glucoproteína-P, los autores concluyen que es poco probable que RPV presente interacciones importantes in vivo mediadas por este transportador²².

Como se ha mencionado, RPV in vitro puede inhibir la glucoproteína-P intestinal y afectar a los medicamentos que son transportados por esta glucoproteína-P en el intestino, como dabigatran. Este hecho puede desencadenar una elevación de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos⁴.

No se recomienda administrar dexametasona junto con RPV, aunque sí es posible su uso como tratamiento en dosis única, al igual que está contraindicado el uso simultáneo de la Hierba de San Juan⁴.

En pacientes que deseen abandonar el hábito tabáquico es posible el uso conjunto de RPV con vareniclina, pues no se esperan interacciones de importancia clínica⁴.

En el caso del tratamiento de la disfunción eréctil con sildenafil, si un paciente recibe RPV se puede administrar de forma conjunta. En un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en volunta-

rios sanos (n = 16), no se observó interacción farmacocinética significativa entre RPV (75 mg c/24 h durante 12 días) y sildenafil (dosis única de 50 mg). No se modificaron el AUC ni la C_{max} de RPV, sildenafil o su metabolito activo N-desmetilsildenafil, ni tampoco se modificó la razón N-desmetilsildenafil/sildenafil, por lo que no se requiere ajuste de dosis²³.

Por otra parte, RPV inhibe la secreción tubular renal activa de creatinina y, por el mismo mecanismo, la exposición a metformina puede aumentar. Por ello, los pacientes deben ser vigilados cuando se inicie o suspenda la administración concomitante de RPV y metformina⁴.

Se dispone de información sobre el potencial de interacciones farmacodinámicas entre RPV y los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. En un ensayo en voluntarios sanos se ha demostrado que las dosis supratrapéuticas de RPV (75 mg 1 vez al día y 300 mg 1 vez al día) prolongan el intervalo QTc. Sin embargo, con la dosis recomendada de 25 mg 1 vez al día se evaluó el efecto en el intervalo QTc en un ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y con tratamiento activo (moxifloxacino 400 mg 1 vez al día) realizado en 60 adultos sanos, mediante 13 mediciones durante 24 h en estado de equilibrio, y no se observaron alteraciones, por lo que la dosis recomendada de 25 mg 1 vez al día no se asocia a un efecto clínicamente relevante en el QTc^{4,24}.

Interacciones con alimentos

RPV se debe administrar conjuntamente con alimentos, puesto que es así como se obtiene mejor absorción y mejores valores plasmáticos. Crauwels et al²⁵ realizaron un estudio con 20 voluntarios sanos, abierto, aleatorizado y de diseño cruzado con 4 ramas, para evaluar el efecto de distintos tipos de alimentos sobre la absorción de RPV (fig. 2). Los participantes recibieron una dosis única de 75 mg justo después de un desayuno estándar (21 g de grasa, 533 kcal) (grupo control), después de un desayuno rico en grasas (56 g de grasa, 928 kcal), en ayunas y después de una bebida con alto contenido proteico (8 g de grasa, 300 kcal). En comparación con el grupo control, el AUC en ayunas fue un 43% menor, y tras una bebida con alto contenido proteico un 50% menor. El AUC después de un desayuno rico en grasas fue similar al obtenido tras un desayuno estándar. Ramanathan et al²⁶ evaluaron en 23 voluntarios sanos el efecto de la comida sobre la absorción de RPV administrada como tableta única (RPV/FTC/TDF 25/200/245 mg). Se administró en un diseño cruzado una dosis de la tableta única en ayunas o junto con una comida estándar (540 kcal, 21 g de grasa) o ligera (390 kcal, 12 g de grasa). En comparación con la administración en ayunas, el AUC de RPV aumentó un 9% con una comida ligera y un 16% con una comida estándar (fig. 2). Como puede observarse de los resultados de estos 2 estudios, el efecto de los alimentos es menor cuando RPV se administra asociada con TDF/FTC. El contenido calórico de los alimentos no supone una gran diferencia.

Conclusiones

RPV es un fármaco potente de la familia de los ITINAN aprobado para pacientes *naïve*. En general es un fármaco seguro con respecto a las interacciones (tabla 1), si bien se debe desaconsejar su uso simultáneo con algunos IP y con otros ITINAN. La complejidad de las potenciales interacciones hace necesario consultar a expertos en el área y estar permanentemente al día. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para evaluar las interacciones con otros fármacos, entre ellos simeprevir (TMC-435), fármaco en estudio para el tratamiento de la hepatitis C. Por tanto es recomendable evaluar las interacciones en un lugar de confianza debidamente actualizado. Las páginas web <http://www.hiv-druginteractions.com> (en inglés) y <http://www.interaccionesshiv.com> (en español) cumplen normalmente estos requisitos.

Tabla 1

Resumen de las recomendaciones de uso combinado de rilpivirina (RPV) y otros fármacos

	Fármaco	Interacción
Antirretrovirales		
ITIAN	Abacavir	No precisa ajuste de dosis
	Emtricitabina	
	Estavudina	
	Lamivudina	
	Zidovudina	
	Tenofovir	
ITINAN	Didanosina	No precisa ajuste de dosis. Administrar DDI 2 h antes o 4 h después de RPV
	Nevirapina	No se recomienda la administración conjunta
	Efavirenz	
	Etravirina	
IP	Darunavir/r	No precisa ajuste de dosis
	Lopinavir/r	
Inhibidores de la integrasa	Resto de IP potenciados o no con ritonavir	Al no disponer de datos se recomienda precaución en la administración conjunta
	Raltegravir	No precisa ajuste de dosis
	Dolutegravir	
Antagonistas del CCR5	Maraviroc	No hay estudios, pero no se esperan interacciones
Otros antivirales		
Tratamiento de la hepatitis C	Ribavirina	No hay estudios, pero no se esperan interacciones
	Telaprevir	No precisa ajuste de dosis
Anticonvulsionantes		
	Carbamacepina	No se recomienda la administración conjunta
	Fenobarbital	
	Oxacarbazepina	
	Fenitoína	
	Amitriptilina	No se esperan interacciones
	Gabapentina	
	Lamotrigina	
	Vigabatrina	
Antimicrobianos		
Antifúngicos	Anidulafungina	No hay estudios, pero no se esperan interacciones
	Ketoconazol y otros azoles	Monitorizar la eficacia del antifúngico
Antimicobacterianos	Rifabutina	No se recomienda la administración conjunta
	Rifampicina	Asociación contraindicada
	Rifapentina	
Antibióticos macrólidos		No hay estudios, pero no se recomienda la administración conjunta
Fármacos del aparato digestivo		
IBP	Omeprazol y otros	No se recomienda la administración conjunta
Antagonistas H ₂	Famotidina	Administrarlo 12 h antes o 4 h después de RPV
	Otros fármacos	No hay estudios
Antiácidos		No hay estudios. Administrarlos 2 h antes o 4 h después de RPV
Analgésicos		
	Metadona	No precisa ajuste de dosis
	Paracetamol	No precisa ajuste de dosis
Anticonceptivos orales		No precisa ajuste de dosis
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	Atorvastatina	No precisa ajuste de dosis
Otros fármacos		
	Digoxina	No precisa ajuste de dosis
	Dexametasona	No se recomienda la administración conjunta (salvo si es dosis única)
	Hierba de San Juan	Asociación contraindicada
	Vareniclina	No hay estudios, pero no se esperan interacciones
	Sildenafil	No precisa ajuste de dosis
	Metformina	Vigilar ambos fármacos con la administración conjunta

HMG: hidroximetilglutaril; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; INNTI: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; r: ritonavir.

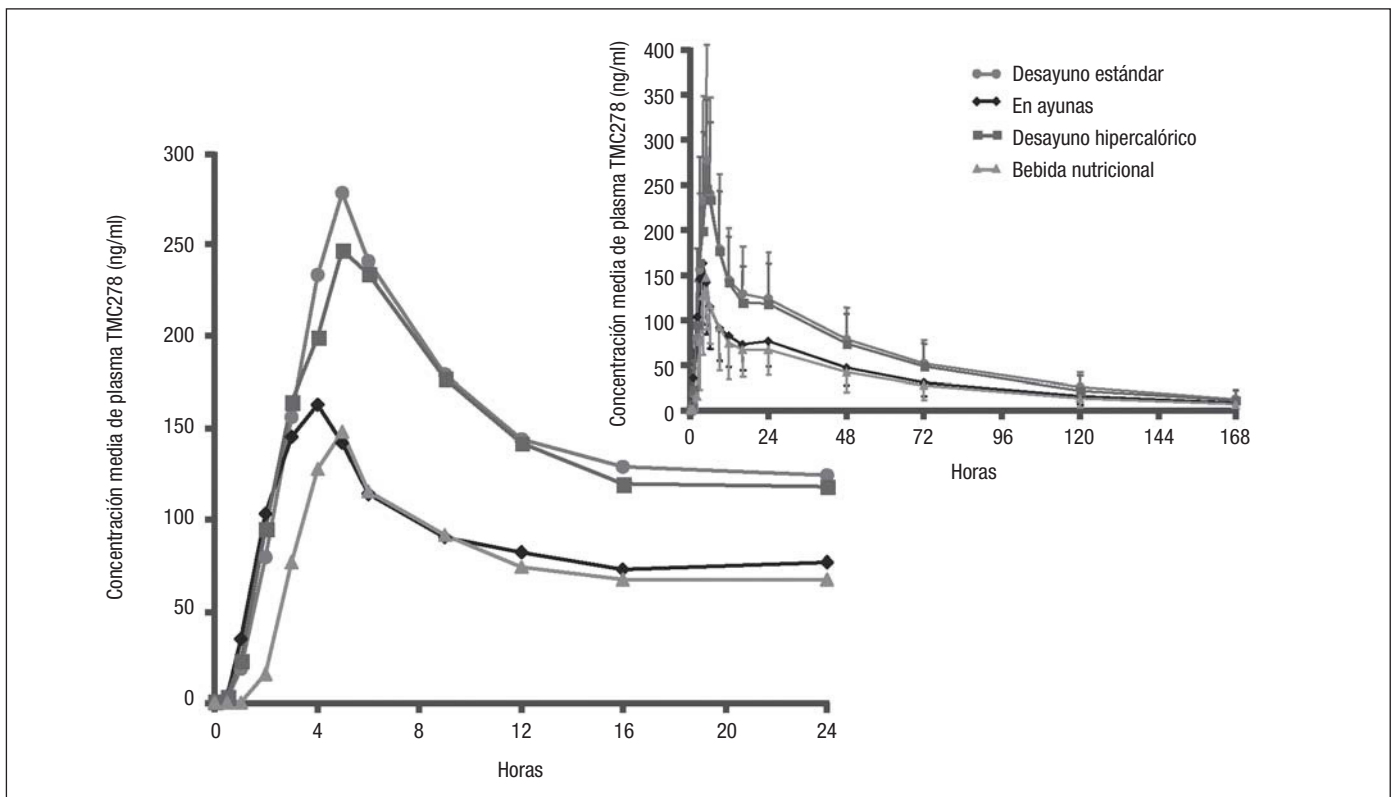


Figura 2. Efecto de distintos tipos de alimento en el perfil farmacocinético de rilpivirina²⁵.

Conflicto de intereses

Los autores han efectuado labores de consultoría en los laboratorios Gilead, Abbott, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Pfizer, ViiV Healthcare y han recibido compensación económica por charlas patrocinadas por estos laboratorios.

Bibliografía

- Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al; on behalf of the ECHO-THRIVE study. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1 patients in two Phase III randomised trials. *AIDS*. 2012. [Epub ahead of print].
- Van Heeswijk R, Hoetelmans R, Kestens D, Stevens M, Peeters M, Boven K, et al. The effects of CYP3A4 modulation on the pharmacokinetics of TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). 7th International Workshop of Clinical Pharmacology. Lisbon, Portugal; April 20-22, 2006. Abstract 74.
- Van Heeswijk R, Hoetelmans R, Kestens D, Stevens M, Peeters M, Williams P, et al. The pharmacokinetic (PK) interaction between famotidine and TMC278, a next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), in HIV-negative volunteers. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia; 22-25 July, 2007. Abstract TUPDB01.
- Edurant[®]. Ficha técnica [consultado 1-2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf
- Zaharatos GJ, Wainberg MA. Update on rilpivirine: A new potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV replication. *Ann Med* 2012;45:236-41.
- Hoetelmans R, Kestens D, Stevens M, Peeters M, Williams P, Bastiaanse L, et al. Pharmacokinetic interaction between the novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) TMC278 and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in healthy volunteers. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil; July 24-27, 2005. Abstract WePe3.3C15.
- Crauwels H, Vingerhoets J, Ryan R, Witek J, Anderson D. Pharmacokinetic parameters of once-daily rilpivirine following administration of efavirenz in healthy subjects. *Antivir Ther*. 2012;17:439-46.
- Mills A, Cohen C, Dejesus E, Rashbaum B, Brinson C, Yale K, et al. Switching from efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) single tablet regimen (STR) to emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/RPV/TDF) STR in virologically suppressed HIV-1 infected subjects. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago; 17-20 Septiembre 2011. Abstract H2-794c.
- Van Heeswijk R, Hoetelmans RMW, Kestens D, Stevens M, Peeters M, Williams P, et al. The Pharmacokinetic (PK) Interaction between TMC278, a Next Generation non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), and Once Daily Darunavir/Ritonavir (DRV/r) in HIV-Negative Volunteers. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract H-1042.
- Hoetelmans R, Van Heeswijk R, Kestens D, El Malt M, Stevens M, Peeters M, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), and Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) in healthy volunteers. 10th European AIDS Conference / EACS. Dublin, Ireland, November 17-20, 2005) py. Chicago, IL; September 17-20, 2007. Abstract PE4.3/1.
- Crauwels H, Stevens M, De La Rosa G, Boven K. Absence of Pharmacokinetic Interaction between the NNRTI Rilpivirine (TMC278) and the Integrase Inhibitor Raltegravir. The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, WA, USA; March 5-8, 2012. Abstract 617.
- Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen, W, Crauwels H, et al. Lack of Pharmacokinetic (PK) Interaction between Rilpivirine and the Integrase Inhibitors Dolutegravir and S/GSK1265744. 52th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). San Francisco, USA; September 9-12, 2012. Abstract A-1249.
- Kakuda T, Leopold L, Nijs S, Vandevoorde A, Crauwels H, Bertelsen K, et al. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Barcelona, Spain; April 16-18, 2012. Abstract: O_18.
- Dowell JA, Knebel W, Ludden T, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:590-8.
- Crauwels H, Van Heeswijk R, Kestens D, Stevens M, Buelens A, Boven K, et al. The pharmacokinetic (PK) interaction between rifabutin and TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). XVII International AIDS Conference. Mexico City; August 3-8, 2008. Abstract A-072-0082-06035.
- Interacciones VIH [consultado 1-2013]. Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com>
- Crauwels HM, Van Heeswijk RPG, Kestens D, Stevens M, Buelens A, Boven K, et al. The pharmacokinetic (PK) interaction between omeprazole and TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK; November 9-13, 2008. *Journal of the International AIDS Society*. 2008;11 Suppl 1:P239.
- Crauwels HM, Van Heeswijk RPG, Vandevoorde A, McNeely D, Buelens A, Boven K, et al. Pharmacokinetic interactions study between TMC278, a next-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, and methadone. 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Sorrento, Italy; April 7-9, 2010. Abstract 33.
- Van Heeswijk RPG, Hoetelmans RMW, Kestens D, Stevens M, Peeters M, Williams P, et al. The effects of TMC278, a next generation non-nucleoside reverse

- transcriptase inhibitor (NNRTI), on the pharmacokinetics of acetaminophen and CYP2E1 activity in HIV-negative volunteers. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary; 16-18 April, 2007. Abstract 67.
20. Crauwels H, Van Heeswijk R, Cornelis L, McNeeley D, Buelens A, Clark A, et al. Pharmacokinetic interaction study between TMC278, a next-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), and the contraceptives norethindrone plus etinilestradiol. 12th European AIDS Conference/EACS. Cologne, Germany; November 11-14, 2009. Abstract PE4.3/3.
21. Van Heeswijk RPG, Hoetelmans RMW, Aharchi F, Stevens M, Peeters M, Williams P, et al. The pharmacokinetic interaction between atorvastatin and TMC278, a next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), in HIV-negative volunteers. 11th European AIDS Conference /EACS. Madrid, Spain; October 24-27, 2007. Abstract P4.3/04.
22. Crauwels H, Deckx H, Enweonye I, Stevens M, Hoetelmans R. Absence of a pharmacokinetic interaction of rilpivirine with the P-glycoprotein substrate digoxin in healthy volunteers. Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK; 11-15 November 2012. P71.
23. Crauwels HM, Van Heeswijk RPG, Stevens M, Buelens A, Boven K, Hoetelmans RMW. TMC278, a next-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), does not alter the pharmacokinetics of sildenafil. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, The Netherlands; April 15-17, 2009. Abstract P-22.
24. Vanveggel S, Buelens A, Crauwels H, Van Heeswijk R, Leopold L, Stevens M, et al. TMC278 25mg qd has no effect on corrected QT interval in HIV-negative. 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, Pennsylvania, USA; October 29-November 1 2009. Abstract 1620.
25. Crauwels H, Van Heeswijk R, Bollen A, Stevens M, Buelens A, Boven K, et al. The effect of different types of food on the bioavailability of TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA; April 7-9, 2008. Abstract P32.
26. Ramanathan S, Custodio J, Yin X, Hepner M, Pugatch D, Kearney B. Effect of food on the pharmacokinetics of emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen. Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK; 11-15 November 2012. P68.