



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Mecanismo de acción y farmacocinética de rilpivirina

Joaquín Portilla^{a,*} y Vicente Estrada^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario, Alicante, España

^bServicio de Medicina Interna/Infecciosas, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Efavirenz
Farmacocinética
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
Rilpivirina

Rilpivirina es un potente inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa que ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en pacientes *naïve*. Rilpivirina es un fármaco activo, tanto frente a cepas salvajes de VIH-1 como frente a una extensa variedad de cepas virales resistentes a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de primera generación. Posee un perfil farmacocinético muy favorable, aunque al ser su absorción dependiente del pH gástrico debe ser administrada con comida para asegurar su correcta absorción. Su metabolismo está mediado a través del citocromo P450 (CYP) 3A, por lo que deben considerarse las potenciales interacciones cuando se administre conjuntamente con inductores o inhibidores de esta vía enzimática. Aunque a dosis más altas puede comportarse como inductor enzimático, no es esperable que rilpivirina a la dosis de 25 mg al día pueda alterar las concentraciones de otros fármacos metabolizados por esta vía. Su prolongada vida media permite su administración por vía oral 1 vez al día.

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

Mechanism of action and pharmacokinetics of rilpivirine

ABSTRACT

Keywords:

Efavirenz
Pharmacokinetics
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor
Rilpivirine

Rilpivirine is a potent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) with high efficacy in the treatment of HIV infection in treatment-*naïve* patients. This drug is active against both wild-type HIV-1 and a wide variety of first-generation NNRTI. Rilpivirine has a highly favorable pharmacokinetics profile, but, because its absorption depends on gastric pH, it should be administered with food to ensure correct absorption. Rilpivirine is metabolized by cytochrome P450 (CYP) 3A and consequently potential interactions should be considered when it is administered with P450 (CYP) 3A inducers or inhibitors. Although higher doses can behave as enzyme inducers, at a dose of 25 mg/day, rilpivirine is unlikely to alter the concentrations of other drugs metabolized through this pathway. Because of its prolonged half-life, rilpivirine can be administered orally once daily.

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

Introducción

Rilpivirina (RPV) es un nuevo fármaco antirretroviral perteneciente a la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), con una eficacia demostrada en pacientes *naïve* y una excelente tolerabilidad. Comparte con efavirenz (EFV) alguna de sus beneficiosas características farmacocinéticas, como una vida media muy prolongada, y también las limitaciones relacionadas con su metabolización a través del citocromo P450. En el presente artículo

lo expondremos el mecanismo de acción y las principales características farmacocinéticas de RPV.

Mecanismo de acción

RPV es un INNTI diarilpirimidínico (fig. 1) que inhibe la transcriptasa inversa del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) mediante un mecanismo no competitivo¹⁻³. Al igual que el resto de INNTI se une a la transcriptasa inversa cerca del sitio activo de la enzima, en el interior de un pequeño "bolsillo" hidrofóbico. RPV induce cambios en la conformación de la enzima dependiendo de la estructura química específica de esta, su tamaño y de su forma de unión⁴. Estos cambios conformacionales inhiben la catálisis del

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: portilla_joa@gva.es (J. Portilla).

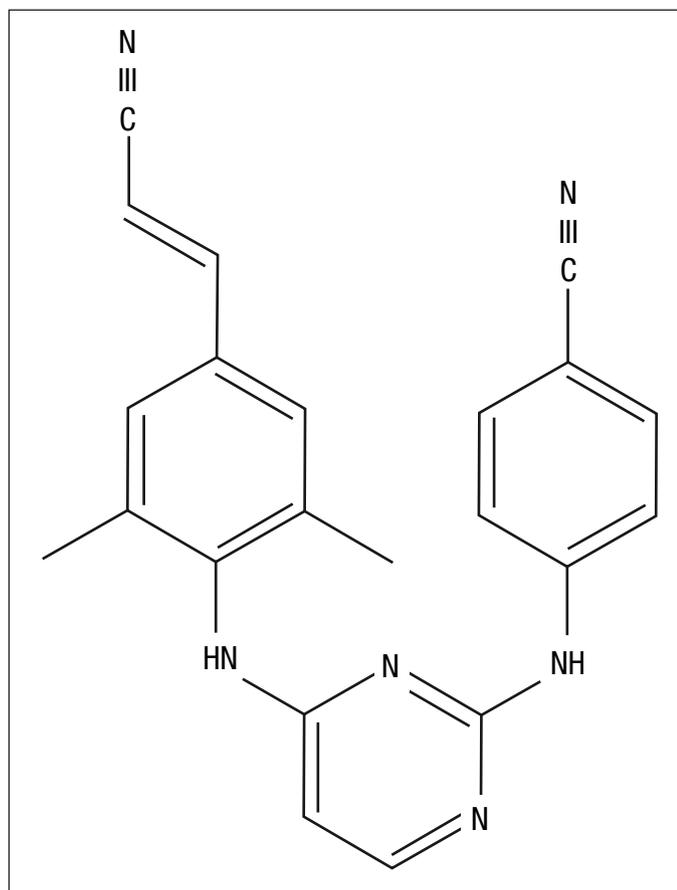


Figura 1. Estructura química de rilpivirina: $C_{22}H_{18}N_6$.

ARN-viral y su transformación en ADN-viral que realiza la transcriptasa, consiguiendo disminuir la capacidad replicativa del VIH-1.

RPV no inhibe las ADN polimerasas humanas α , β o γ y, por lo tanto, no se asocia a la toxicidad mitocondrial asociada a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)⁶.

Los INNTI de segunda generación, etravirina (ETR) y RPV, poseen una estructura flexible mediante la cual consiguen adaptarse a los posibles cambios existentes en el sitio específico donde se unen a la enzima, incluso cuando hay cambios derivados por la existencia de mutaciones genéticas de resistencia que confieren resistencia a los INNTI de primera generación, EFV y nevirapina (NVP)^{7,8}. La eficacia inhibitoria de RPV y ETR sobre la transcriptasa inversa mutante se debe a su elevada flexibilidad entre los anillos aromáticos, que les confiere la plasticidad necesaria para adoptar múltiples conformaciones⁹. EFV y NVP se unen preferentemente a los sitios Y181 e Y188 localizados en la región "palm" de la transcriptasa inversa. ETR y RPV se unen al mismo bolsillo, pero dependen más de otros puntos de unión, como por ejemplo la localización W229, que presenta una baja tasa de mutaciones¹⁰. Por esta razón, la mutación que con más frecuencia se asocia a resistencia a los INNTI de primera generación, la K103N, no compromete la eficacia de RPV¹¹. El perfil de resistencia a RPV se expondrá en otro capítulo de esta monografía.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos de RPV disponibles (tabla 1) para la dosis recomendada de 25 mg/día por vía oral (v.o.) provienen de 3 estudios realizados en pacientes con infección por VIH-1 *naïve* al tratamiento antirretroviral. El primero de ellos es un estudio que utilizó dosis múltiples escaladas ($n = 8$)¹², un ensayo clínico en fase IIb, aleatorizado con dosis de RPV diferentes ($n = 89$)¹³ y un estudio farmaco-

Tabla 1
Perfil farmacocinético y farmacodinámico de rilpivirina

<i>Mecanismo de acción</i>	
Clase farmacológica	INNTI de 2.ª generación
Mecanismo de acción	Inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1
Actividad antiviral in vitro	Activa frente a: <ul style="list-style-type: none"> - VIH-1 cepa <i>wild-type</i> - Subtipos A, B, C, D, F, G, H (grupo M) - VIH-1 con mutación K103N - VIH-1 con otras mutaciones asociadas a resistencia a EFV o NVP Menor actividad frente a VIH-1 grupo O No actividad frente a VIH-2
<i>Dosis y administración</i>	
Dosis	25 mg
Vía de administración	Oral
Frecuencia de administración	Una vez al día
Forma de administración	Con comida
<i>Farmacocinética de RPV</i>	
Absorción v.o.	- Dependiente del pH - Absorción: 40% en ayunas - Absorción: 50% con bebida hiperproteica
Distribución	Unión a proteínas: 99,7%
Biotransformación	Metabolismo oxidativo Sustrato e inductor del CYP 3A4
Eliminación	Heces y orina En orina < 1% de RPV activa
<i>Parámetros farmacocinéticos de RPV 25 mg v.o. administrada con comida</i>	
Concentración plasmática 24 h — media—	80,0 ng/ml
AUC concentración plasmática —media— (0-24 h)	2.397 ng-h/ml
Tiempo hasta la C_{max} plasmática	4-5 h
Aclaramiento oral	11,8 l/h
Vida media de eliminación	≈45 h

AUC: área bajo la curva; C_{max} : concentración máxima; EFV: efavirenz; INNTI: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa; NVP: nevirapina; RPV: rilpivirina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; v.o.: vía oral.

cinético poblacional que utilizó muestras de los estudios pivotales de RPV en fase III ($n = 679$)¹⁴. El resto de datos se han obtenido de estudios en voluntarios sanos sin infección por VIH, con dosis de RPV marcada radiactivamente¹⁵.

Absorción de rilpivirina e influencia de los alimentos. Tras la administración oral de RPV, la concentración plasmática máxima de RPV se alcanza en un plazo de 4-5 h. Tras 7 días de RPV a una dosis diaria de 25 mg, la concentración máxima alcanzada (C_{max}) fue de 263 ng/ml, la media del área bajo la curva (AUC) en plasma de 0 a 24 h (AUC_{24}) fue de 3.659 ng/h/ml y la mediana de tiempo hasta alcanzar la C_{max} fue de 4 h. RPV es detectable en plasma en la mayoría de los pacientes hasta 168 h después de la última dosis.

La absorción de RPV es dependiente del pH, incrementándose su biodisponibilidad en un ambiente ácido. Cuando se coadministra con antiácidos o inhibidores de la secreción ácida gástrica se observa una reducción significativa en la absorción de RPV. Por ello, RPV no debe coadministrarse con los inhibidores de la bomba de protones. Si se

utilizan antiácidos o antagonistas de los receptores H₂, la administración de ambos fármacos debe separarse suficientemente en el tiempo.

RPV siempre se deberá administrar con comida para asegurar su correcta absorción. La exposición a RPV es aproximadamente un 40% menor cuando se administra en ayunas, en comparación con una comida calórica normal (533 kcal), o con una comida hipercalórica y rica en grasas (928 kcal). Estos datos indican que no es necesaria una dieta hipercalórica y grasa para asegurar la absorción del fármaco. Sin embargo, cuando RPV se administra solo con una bebida nutricional rica en proteínas, la exposición a RPV disminuye en un 50% respecto a cuando se toma conjuntamente con una comida. Por todo ello se recomienda que RPV se tome con una comida para lograr una absorción óptima. La administración de RPV en ayunas o con una bebida nutricional hiperproteica reduce sus concentraciones plasmáticas, lo que podría disminuir su eficacia.

Distribución. RPV se une en un 99,7% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. No se conoce la distribución de RPV en otros compartimientos diferentes al plasma como, por ejemplo, líquido cefalorraquídeo, secreciones genitales, etc.

Relación farmacocinética-farmacodinámica. En el estudio de búsqueda de dosis se observó un modesto impacto de las concentraciones plasmáticas de RPV en la respuesta clínica (CVP [carga viral plasmática]-VIH < 50 copias/ml). De los pacientes que recibieron RPV a dosis de 25-150 mg al día, respondió el 82,8% de los pacientes en el cuartil más bajo de exposición al fármaco (AUC₂₄ plasmática ≤ 3.023 ng/h/ml), frente al 91,1-93,2% de los pacientes en los cuartiles más elevados de AUC₂₄. A pesar de ello, no se observaron diferencias en la eficacia viral entre las diferentes dosis administradas¹⁶.

Biotransformación. Los estudios in vitro indican que RPV experimenta un metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) 3A. La RPV es sustrato e inductor del citocromo CYP3A4 y solo el 0,03% del fármaco activo es eliminado por la orina. Los fármacos que inducen o inhiben el CYP3A pueden modificar el aclaramiento de RPV.

Eliminación. La semivida de eliminación terminal de RPV es de 45 h, aproximadamente. Tras la administración v.o. de dosis únicas de ¹⁴C-rilpivirina, un promedio del 85 y del 6,1% de radioactividad se recupera en heces y orina, respectivamente. En las heces se detecta un promedio del 25% de la dosis administrada de RPV. En la orina se detectan únicamente cantidades mínimas de RPV intacta (< 1% de la dosis). En los estudios farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento oral aparente es de 11,8 l/h, con una variabilidad individual del 39%.

Farmacocinética de la coformulación de rilpivirina con tenofovir y emtricitabina

Se ha desarrollado una tableta única que combina a dosis fijas tenofovir-disproxil-fumarato (300 mg), emtricitabina (200 mg) y RPV (25 mg). Los datos farmacocinéticos de esta combinación se han obtenido de un estudio abierto, aleatorizado en voluntarios sanos (n = 34) que comparó la farmacocinética de la coformulación con los mismos fármacos administrados en diferentes tabletas. En el estudio realizado se demostró la bioequivalencia de ambos tratamientos en las medias plasmáticas de la C_{max} y las AUC obtenidas para cada uno de los fármacos cuando se daban de forma separada o coformulados. Se observó bioequivalencia para cada uno de los parámetros farmacocinéticos estudiados, con un intervalo de confianza del 90% de 80-125¹⁷.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica. La farmacocinética de RPV en pacientes pediátricos no está suficientemente estudiada, por lo que no hay datos

suficientes en la actualidad para realizar recomendaciones en esta población.

Pacientes de edad avanzada. El análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes con infección por VIH demostró que la farmacocinética de RPV no varía en los diferentes intervalos de edad analizados (18 a 78 años), con solo 2 pacientes de 65 años o más. No es necesario ajustar la dosis de RPV en esta población, aunque en ausencia de más datos se debe usar con precaución.

Sexo. Aunque se observó un menor aclaramiento del fármaco en mujeres, dicha diferencia no se considera clínicamente relevante¹⁸.

Raza. Los pacientes asiáticos tendrían un menor aclaramiento de RPV, pero esto no parece traducirse en una mayor toxicidad.

Insuficiencia hepática. RPV se metaboliza y elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se compararon 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles pareados y 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles pareados, la exposición a dosis múltiples de RPV fue un 47% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve y un 5% mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada, aunque se recomienda la vigilancia estrecha de toxicidad por RPV. No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su utilización en este escenario.

El análisis de farmacocinética poblacional en pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B o C demostró que la coinfección por virus hepatotrópicos no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la exposición a RPV.

Insuficiencia renal. No se ha estudiado la farmacocinética de RPV en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación renal de RPV es insignificante, por ello no es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal se debe utilizar RPV con precaución, ya que la concentración plasmática puede aumentar debido a la alteración de la absorción, distribución o metabolismo del fármaco secundario a la insuficiencia renal. La combinación de RPV con un inhibidor potente del CYP3A únicamente se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal si el beneficio es mayor que el riesgo.

RPV presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de manera significativa.

La coformulación tenofovir-emtricitabina-RPV no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave o enfermedad renal terminal, y en todos los que requieren diálisis. Al contrario que RPV, tenofovir y emtricitabina se eliminan principalmente por vía renal mediante secreción tubular y filtrado glomerular.

Administración de rilpivirina por vía parenteral

Se ha estudiado de forma experimental la farmacocinética de RPV en formulación como suspensión de nanopartículas que permitirían la administración de RPV por vía intramuscular (i.m.) o subcutánea (s.c.), consiguiendo concentraciones plasmáticas de RPV adecuadas y estables durante largos períodos, lo que permitiría su administración en intervalos más prolongados, de hasta 3 meses¹⁹. La administración i.m. o s.c. de nanopartículas de RPV en animales de experimentación mostró una biodisponibilidad cercana al 100% y una buena difusión al tejido linfático²⁰. También se ha estudiado en voluntarios sanos, pero no en pacientes con infección por el VIH²¹. Se ha estimado que la administración de 600 nm RPV por vía parenteral 1 vez al mes consigui-

ría concentraciones similares a la dosis de 25 mg al día por v.o. Entre las potenciales utilidades de esta posología estarían la profilaxis pre-exposición o la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH.

Conflicto de intereses

El Dr. Joaquín Portilla ha recibido pagos por conferencias por parte de Abbott, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, MSD, Roche y ViiV, y pagos por asesorías de Abbott, Gilead, Janssen y MSD.

El Dr. Vicente Estrada ha recibido financiación económica para proyectos de investigación de Janssen y Abbott, y pagos por asesoría por parte de BMS, Abbott, Gilead, Janssen y MSD.

Bibliografía

1. Das K, Bauman JD, Clark AD Jr, Frenkel YV, Lewi PJ, Shatkin AJ. High-resolution structures of HIV-1 reverse transcriptase/TMC278 complexes: strategic flexibility explains potency against resistance mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:1466-7.
2. Sanford M. Rilpivirine. *Drugs.* 2012;72:525-41.
3. Rawal RK, Murugesan V, Katti SB. Structure-Activity relationship studies on clinically relevant HIV-1 NNRTIs. *Current Medicinal Chemistry.* 2012;19:5364-80.
4. Ghosn J, Chaix MI, Deaulgerre C. HIV-1 resistance to first and second-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS Rev.* 2009;11:165-73.
5. Tibotec Pharmaceuticals. Edurant 25 mg film-coated tablets. Data on file.
6. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:812-22.
7. Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs.* 2008;68:2357-72.
8. Azijn H, Tirry I, Vingerhoets J, De Béthune MP, Kraus G, Boven K, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:718-27.
9. Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, Heeres J, De Jonge MR, Koymans LM, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem.* 2004;47:2550-60.
10. Lansdon EB, Brendza KM, Hung M, Wang R, Mukund S, Jin D, et al. Crystal structures of HIV-1 reverse transcriptase with etravirine (TMC125) and rilpivirine (TMC278): implications for drug design. *J Med Chem.* 2010;53:4295-9.
11. Sharma M, Saravolatz LD. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:250-6.
12. Goebel F, Yakovlev A, Pozniak AL, Vinogradova E, Boogaerts G, Hoetelmans R, et al. Short-term antiviral activity of TMC278, a novel NNRTI, in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *AIDS.* 2006;20:1721-6.
13. Pozniak AL, Morales-Ramírez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS.* 2010;24:55-65.
14. Crauwels HM, Van Schaick E, Van Heeswijk RPG, Vanveggel S, Boven K, Vis P. Effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetics of TMC278 in antiretroviral naïve, HIV-1-infected patients in ECHO and THRIVE. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:P186.
15. Lachau-Durand S, Mamidi NVS, Cuyckens F, Michlova V, Mannens G, Raouf A, et al. Absorption, metabolism and excretion of TMC278, a next generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), after a single oral dose of 150 mg in healthy male volunteers. 12th European AIDS Conference. Cologne; 2009, Nov 11-14. Abstract PE7.1/3.
16. Fernández-Montero JV, Vispo E, Anta L, De Mendoza C, Soriano V. Rilpivirine: a next-generation non-nucleoside analogue for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1007-14.
17. Mathias A, Menning M, Wei X, Dave A, Chuck S, Kearney BP. Bioequivalence of the co-formulation of emtricitabine/rilpivirine/tenofovir DF. 18th International AIDS Conference. Vienna; 2010; Jul 18-23. Abstract LBPE17.
18. Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. *HIV Med.* 2012;13:406-15.
19. Baert L, Dries W, Francois M, Wouters A, Bastanie E, Iterbeke K, et al. Development of a long-acting injectable formulation using nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72:502-8.
20. Van't Klooster G, Hoeben E, Borghys H, Looszova A, Bouche MP, Van Velsen F, et al. Pharmacokinetics and disposition of rilpivirine (TMC278) nanosuspension as a long-acting injectable antiretroviral formulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2042-50.
21. Verloes R, Van't Klooster G, Baert L, Van Velsen F, Bouche M-P, Spittaels K, et al. TMC278 long acting – a parenteral nanosuspension formulation that provides sustained clinically relevant plasma concentrations in HIV-negative volunteers. XVIIth International AIDS Conference. Mexico City, Mexico; 2008, August 3-8. Abstract TUPE0042.