

## INHIBIDORS DE PROTEASES

### Indicació

Són indicades per tractar la infecció originada pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), que causa el síndrome de la immunodeficiència adquirida (sida), en pacients adults i en estadis avançats de la malaltia. S'aconsella administrar-les en teràpia combinada amb inhibidors de la transcriptasa inversa (anàlegs i no anàlegs de nucleòsids), amb els quals presenta una acció sinèrgica, i per evitar l'aparició de resistències.

### Mecanisme d'acció

Inhibeix específicament i competitivament la proteasa del VIH-1 i del VIH-2, que és un enzim necessari per a la replicació del virus en la darrera fase de la formació de nous virions. Disminueix la càrrega viral i augmenta el nombre de CD4.

### Indinavir

(Crixivan<sup>®</sup>) càpsules de 400 mg i de 200 mg.

### Posologia

800 mg (2 càpsules de 400 mg) cada 8 hores via oral. En cas d'insuficiència hepàtica, cal disminuir la dosi a 600 mg cada 8 hores.

Ha de prendre's amb l'estómac buit (1 hora abans o 2 hores després de menjar) i amb un vas ple d'aigua. Si és necessari, pot administrar-se amb menjades lleugeres amb pocs greixos: torradetes amb melmelada (sense mantega), cereals amb llet desnatada i sucre, cafè amb llet desnatada i sucre. Durant el tractament ha de beure's, almenys, 1,5 litres de líquids al dia per disminuir el risc de nefrolitiasi. És molt important complir l'horari i no discontinuar el tractament per evitar l'aparició de resistències.

### Farmacocinètica

La biodisponibilitat per via oral és bona (80%). Els aliments, especialment els d'alt contingut en greixos, disminueixen l'absorció. És metabolitzat principalment en el fetge pel citocrom P-450. Un petit percentatge s'elimina també s'elimina de forma inalterada pel ronyó.

### Precaucions

En els pacients amb disfunció hepàtica, disfunció renal i història de nefrolitiasi. No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat en els nens, les dones embarassades o en el període de lactància. Apareixen menys resistències quan s'utilitza a la dosi recomanada i en teràpia combinada.

### Efectes adversos

Generalment és ben tolerat. Els efectes adversos més fre-

qüents són: nàusees, vòmits i nefrolitiasi. Altres menys freqüents són: anèmia, palpitations, astènia, mal de cap, febre, vertígens, fatiga, dolor abdominal, diarrea, alteració del gust, sequedat de boca, estomatitis, dermatitis, sequedat de pell, dolor muscular, rampes i hiperbilirubinèmia.

En els pacients hemofílics poden produir ocasionalment episodis espontanis de sagnat.

Hi ha un altra inhibidor de proteasa de recent comercialització als Estats Units, el nelfinavir, que en el nostre país actualment només és disponible com a medicament estranger.

qüents són: nàusees, vòmits i nefrolitiasi. Altres menys freqüents són: anèmia, palpitations, astènia, mal de cap, febre, vertígens, fatiga, dolor abdominal, diarrea, alteració del gust, sequedat de boca, estomatitis, dermatitis, sequedat de pell, dolor muscular, rampes i hiperbilirubinèmia.

### Interaccions amb altres fàrmacs

No s'ha d'administrar amb:

*Astemizole, terfenadina, cisaprodol, midazolam i triazolam*, ja que s'inhibeix el metabolisme hepàtic d'aquests fàrmacs i n'augmenta la concentració plasmàtica i pot produir toxicitat important.

Cal fer un seguiment acurat quan s'administri juntament amb:

- *Rifabutina*: augmenta la concentració plasmàtica de la rifabutina i pot produir toxicitat (alteracions gastrointestinals, hematològiques, rash). La rifabutina és un inductor enzimàtic que fa disminuir la concentració plasmàtica de l'indinavir i, per tant, l'eficàcia terapèutica.
- *Rifampicina*: és un inductor enzimàtic que fa disminuir la concentració plasmàtica d'indinavir i, per tant, l'eficàcia terapèutica.
- *Ketoconazole, itraconazole, delavirdina*: és un inhibidor enzimàtic que fa augmentar la concentració d'indinavir i en pot augmentar els efectes tòxics.

Cal espaiar les preses almenys una hora quan s'administri amb *didanosina*, ja que l'indinavir s'absorbeix al pH àcid de l'estómac i la didanosina està formulada amb una solució tampó que neutralitza el pH, pel qual cosa disminueix l'absorció d'indinavir.

### Conservació

Cal emmagatzemar el fàrmac en el seu envàs original ben tancat i a temperatura ambient. Cal protegir-lo de la llum i de la humitat.

## Ritonavir

(Norvir<sup>®</sup>) càpsules de 100 mg i solució oral de 80 mg/ml.

### Posologia

600 mg (6 càpsules de 100 mg o 7,5 ml de solució) cada 12 h per via oral. Ha d'administrar-se preferentment amb aliments. Per millorar la tolerància, l'inici del tractament ha de fer-se incrementant esglaonadament, de la forma següent

- 300 mg cada 12 h el primer dia
- 400 mg cada 12 h el segon i tercer dia
- 500 mg cada 12 h el quart dia
- 600 mg cada 12 h els dies successius.

Cal afegir els inhibidors de la transcriptasa inversa (TI) el sisè dia de la teràpia esglaonada.

### Farmacocinètica

La biodisponibilitat per via oral (65%) augmenta quan s'administra conjuntament amb els aliments (85%). Es metabolitza principalment en el fetge pel citocrom P-450.

### Precaucions

En els pacients amb malaltia hepàtica, insuficiència renal, hipersensibilitat a ritonavir (o excipients) o amb història d'intolerància amb altres inhibidors de proteasa. No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat en els nens menors de 12 anys, ni durant l'embaràs o la lactància. L'aparició de resistències disminueix quan s'utilitza a la dosi recomanada i en teràpia combinada. La solució de ritonavir conté 43,2% d'etanol.

### Efectes adversos

Els més freqüents són: nàusees, vòmits, diarrees, alteració del gust, dolor abdominal, astènia, anorèxia i parestèsies.

Altres menys freqüents són: anèmia, hipotensió, palpitations, somnolència, mal de cap, neuropatia, febre, pèrdua de pes, faringitis, rash i dolor muscular.

### Interaccions amb altres fàrmacs

No s'ha d'administrar amb:

*Amiodarona, terfenadina, astemizole, bepridil, bupropió, cisaprida, clozapina, encaïnida, flecaïnida, indinavir, saquinavir, rifabutina, benzodiazepines, zolpidem*, ja que s'inhibeix el metabolisme hepàtic d'aquests fàrmacs, n'augmenta la concentració plasmàtica i pot produir toxicitat important.

Cal fer un seguiment acurat quan s'administri juntament amb: *Immunosupressors, macròlids, esteroides, antihistamínics no sedants, antidepressius tricíclics i inhibidors de la recaptació d'amines, neurolèptics, antifúngics, opiacis, carbamazepina, cumarínics i tolbutamida*, perquè pot augmentar la concentració plasmàtica d'aquests fàrmacs en inhibir-se el metabolisme hepàtic.

*Etinilestradiol, teofil·lina, cotrimoxazole*, perquè pot disminuir la concentració d'aquests fàrmacs i, per tant, l'efectivitat.

### Conservació

Cal emmagatzemar el fàrmac en l'envàs original ben tancat. Cal protegir-lo de la llum. Les càpsules s'han de conservar sempre en la nevera.

## Saquinavir

(Invirase<sup>®</sup>) càpsules de 200 mg.

### Posologia

600 mg (3 càpsules de 200 mg) cada 8 hores via oral. Cal administrar-lo conjuntament amb les menjades (dintre de les 2 h després de menjar) i amb un vas d'aigua.

### Farmacocinètica

La biodisponibilitat per via oral és escassa perquè té un elevat efecte de primer pas. Ha de prendre's amb aliments per augmentar-ne la biodisponibilitat.

La major part del fàrmac es metabolitza en el fetge pel citocrom P-450, encara que també es metabolitza extrahepàticament i un petit percentatge s'elimina per ronyó.

### Precaucions

En els pacients amb insuficiència hepàtica, insuficiència renal o amb hipersensibilitat a saquinavir. No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat en els nens menors de 16 anys, ni durant l'embaràs o la lactància. Cal tenir en compte que amb la monoteràpia es creen resistències molt més ràpidament que amb la teràpia combinada.

### Efectes adversos

Generalment és ben tolerat. Els efectes adversos més freqüents són: diarrea, nàusees, dolor abdominal, neuropatia perifèrica, astènia, parestèsia. Altres menys freqüents són: anèmia, trombocitopènia, hipertensió arterial, vertigen, mal de cap, febre, pèrdua de pes, icterícia, dermatitis o dolor muscular.

### Interaccions amb altres fàrmacs

No administrar amb:

- *Astemizole, terfenadina i cisaprida*, ja que s'inhibeix el metabolisme hepàtic d'aquests fàrmacs, augmenta la concentració plasmàtica i pot produir toxicitat important.
- *Rifabutina, rifampicina, fenobarbital, fenotoïna, dexametasona, carbamazepina*: són inductors enzimàtics i poden disminuir la concentració plasmàtica de saquinavir i, per tant, l'eficàcia terapèutica.

Cal fer un seguiment acurat quan s'administri conjuntament amb:

- *Antagonistes del calci, clindamicina, dapsona, quinidina, triazolam i midazolam*: s'inhibeix el metabolisme hepàtic d'aquests fàrmacs i n'augmenta la concentració plasmàtica.
- *Ketoconazole i altres antifúngics imidazòlics*: Poden augmentar la concentració plasmàtica del saquinavir.

### Conservació

Cal emmagatzemar el fàrmac en l'envàs original ben tancat i a temperatura ambient.

## Pascual Jiménez E, Martínez Sánchez B

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta