

NELFINAVIR: REVISIÓN DE SU FARMACOCINÉTICA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tuset Creus, M., *Farmacéutica del Servicio de Farmacia; Miró Meda, J. M., Doctor en Medicina. Especialista Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas; Codina Jané, C., Consultor. Jefe de Sección del Servicio de Farmacia; Izco García, N., Residente III del Servicio de Farmacia; Ribas Sala, J., Doctor en Farmacia. Consultor Senior. Jefe del Servicio de Farmacia.*

Hospital Clínic. Barcelona

Palabras clave:

Nelfinavir. Inhibidores de la proteasa del VIH. Farmacocinética. Interacciones medicamentosas. Citocromo p450.

Resumen:

Nelfinavir es un compuesto no peptídico que inhibe de forma potente y selectiva la proteasa del VIH-1. Su biodisponibilidad oral es aproximadamente del 78% y debe ser administrado con las comidas. Se une un 99% a proteínas plasmáticas. Presenta un extenso metabolismo hepático a través de diferentes isoenzimas del citocromo p450 (fundamentalmente CYP3A4) y su oxidación da lugar a un metabolito activo (M8 o AG 1402). Nelfinavir actúa como inhibidor del CYP3A4, lo que puede originar interacciones de interés clínico. Se elimina principalmente por excreción biliar (87%) mientras que tan sólo un 1-2% se elimina por vía renal. Su seguridad en el embarazo no ha sido establecida. Es un fármaco relativamente bien tolerado cuyo efecto secundario más frecuente es la diarrea. La pauta habitual en adultos es de 750 mg cada ocho horas (aunque existen algunos estudios con 1250 mg cada 12 horas). En niños (> 2 años) se recomienda una pauta inicial de 20-30 mg/kg tres veces al día.

NELFINAVIR: REVIEW OF PHARMACOKINETICS AND DRUG REACTIONS

Key words:

Nelfinavir. HIV protease inhibitors. Pharmacokinetics. Drug interactions. Cytochrome P450.

Summary:

Nelfinavir is a nonpeptide compound that potently and selectively inhibits HIV-1 protease. Its oral bioavailability is approximately 78%, and it should be administered with meals. Binding to plasma proteins is 99%. It is extensively metabolized in the liver via different cytochrome P450 isoenzymes (mainly CYP3A4), and its oxidation gives rise to active metabolite (M8 or AG 1502). Because nelfinavir acts as a CYP3A4 inhibitor, it can lead to interactions of clinical interest. It is eliminated mainly through biliary excretion (87%), only 1-2% being eliminated via the kidneys. Its safety during pregnancy has not been established. This drug is relatively well tolerated, diarrhea being the most frequent side effect. The usual dosage in adults is 750 mg every eight h (although some studies have used 1250 mg every 12 h). In children younger than 2 years of age, dosage of 20-30 mg/kg three times a day is recommended.

Farm Hosp 1999; 23: 79-93

INTRODUCCIÓN

El mesilato de nelfinavir (AG-1343) está indicado para el tratamiento de pacientes infectados por VIH-1, en combinación con análogos de nucleósidos (1). Es un compuesto no peptídico ($C_{32}H_{45}N_3O_4S \cdot CH_4O_3S$; PM 663,90) que inhibe de forma potente ($K_i = 2nM$) (2) y selectiva la proteasa del VIH-1, bloqueando la escisión de la poliproteína gag-pol, lo que origina la formación de viriones inmaduros no infecciosos (1,3). Estudios con virus VIH-1 procedentes de células tratadas con nelfinavir muestran que este bloqueo se mantiene unas 26 horas tras la suspensión del fármaco (2). Nelfinavir ha mostrado actividad antiviral *in vitro* en modelos de

Correspondencia: M. Tuset Creus, Servicio de Farmacia, Hospital Clínic. C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Email: motuset@medicina.ub.es

Fecha de recepción: 12-01-99

infección aguda y crónica por VIH en líneas celulares linfoblastoides, linfocitos de sangre periférica y monocito/macrófagos. Fue activo frente a cepas de VIH-1 procedentes de aislados clínicos y de laboratorio y frente a la cepa ROD de VIH-2 (1). La dosis efectiva para inhibir el 50% de cepas de VIH (DI_{50}) osciló entre de 9 a 60 nM (2, 4), mientras que la DI_{95} media fue de 60 nM (0,039 µg/ml) (1) con un rango entre 7 y 196 nM (3). Nelfinavir, a las dosis habituales, alcanza unas concentraciones plasmáticas (1-4 µg/ml o 1540-6150 nM) de 25 a 100 veces superiores a la DI_{95} (1).

Nelfinavir (NFV) se comercializa en forma de polvo oral (50 mg/g) para su dosificación pediátrica (tabla 1) y comprimidos de 250 mg (1). Debe administrarse con las comidas, es un fármaco relativamente bien tolerado, con un índice terapéutico muy amplio y, dado que se metaboliza a nivel hepático a través del complejo enzimático P450, puede tener bastantes interacciones de interés clínico (1,5). Sus principales características farmacocinéticas se resumen en la tabla 2 (1, 5-25).

ABSORCIÓN

Nelfinavir debe tomarse con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y las áreas bajo la curva (ABC) de nelfinavir fueron de dos a tres veces mayores en los pacientes que lo tomaron con alimentos con respecto a los que lo tomaron en ayunas. Este incremento de la absorción con alimentos no dependió del contenido graso de la comida (1). La biodisponibilidad oral de nelfinavir en estudios *in vivo* en animales de experimentación fue variable, oscilando entre el 20 y el 80%. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en humanos, si bien un pequeño estudio farmacocinético en cuatro voluntarios sanos mostró una absorción del 78% (1).

Las concentraciones plasmáticas de nelfinavir tras administrar dosis únicas o múltiples de 500-750 mg con alimentos, fueron las mismas al comparar voluntarios sanos con pacientes infectados por VIH. El tiem-

po requerido para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fue de 2-4 horas (1). Al administrar nelfinavir en dosis únicas crecientes, las concentraciones plasmáticas obtenidas fueron mayores a las esperadas en función del incremento de la dosis. Sin embargo, este efecto desapareció con la administración en dosis múltiples (3). Tras la administración de una dosis única de 100 mg o 800 mg en seis voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas de nelfinavir fueron superiores a la CI_{95} del VIH-1 durante 8 y 24 horas respectivamente (7). El ABC de nelfinavir en dosis únicas de 500, 600 y 750 mg en pacientes infectados por VIH osciló entre 12 y 31 mg/l · h (7,8). Al estudiar la farmacocinética de diferentes pautas de nelfinavir en dosis múltiples (500, 600 o 750 mg cada 12 horas; 500, 750 o 1.000 mg cada ocho horas) la C_{max} varió desde $2,5 \pm 0,8$ µg/ml en el grupo de 500 mg/12 h hasta $5,1 \pm 1,6$ µg/ml en el grupo de 1.000 mg/8 h (con 750 mg cada ocho horas la C_{max} fue de $2,9 \pm 1,3$ µg por ml). La concentración plasmática mínima (C_{min}) fue < 1 µg/ml en los regímenes cada 12 horas, mientras que al administrarlo cada ocho horas fue > 1 µg/ml ($1,3 \pm 0,7$ µg/ml con 750 mg/8 h y $2,4 \pm 1,3$ µg/ml con 1.000 mg/8 h) (25). Estos valores de C_{min} son de 25 a 75 veces mayores a la DI_{95} para el VIH (1). Sin embargo, se debe tener presente que puede existir una gran variabilidad intra (6) e interindividual (4, 7, 25) en las concentraciones plasmáticas alcanzadas.

Las variables predictivas de una buena respuesta virológica según un estudio en pacientes adultos infectados por VIH y sin tratamiento antirretroviral previo, que recibieron AZT, 3TC y nelfinavir (500-750 mg cada ocho horas) fueron el logaritmo de la carga viral basal, la reducción en el logaritmo de la carga viral durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y las concentraciones plasmáticas de nelfinavir (las obtenidas 2 h post-dosis tuvieron un valor predictivo mayor que las obtenidas en pre-dosis). En concreto fueron buenos predictores de una adecuada respuesta virológica el logaritmo de la suma de las concentraciones plasmáticas de NFV y su metabolito activo M8 (tomadas

Tabla 1. Dosificación pediátrica (2 a 13 años) de nelfinavir (1)

Peso corporal en kg	Dosis de nelfinavir a administrar en cada toma (3 tomas al día)	
	N.º de cucharaditas de 1 g de polvo (50 mg nelfinavir)	N.º comprimidos de 250 mg
7,5 a < 8,5	4	—
8,5 a < 10,5	5	—
10,5 a < 12	6	—
12 a < 14	7	—
14 a < 16	8	—
16 a < 18	9	—
18 a < 23	10	2
≥ 23	15	3

Tabla 2. Características farmacocinéticas del nelfinavir (1,5-25)

Parámetros farmacocinéticos, dosificación e interacción

Dosis y parámetros farmacocinéticos

Dosis adulto: 750 mg/8 h oral (con alimentos)

Dosis en niños de 2 a 13 años: 20-30 mg/kg/8 horas, con alimentos (máx 750 mg/8 horas)#(tabla I).

Biodisponibilidad: 78 %

Pico sérico y valle (en fase de equilibrio tras 750 mg por vía oral tres veces al día) 2,9 µg/ml y 1,3 µg/ml

Semivida de eliminación en fase terminal: 3,5-5 h.

Fijación proteica: 99 %

Vd: 2-7 L/kg.

Metabolismo: hepático, relacionado con el citocromo P-450.

Eliminación: principalmente a través de las heces por excreción biliar (87 %) y en menor proporción por vía renal (1-2 %).

Dosis en situaciones especiales

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal: La farmacocinética de nelfinavir no ha sido estudiada en estas circunstancias. Como nelfinavir se metaboliza fundamentalmente a través del hígado, debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Su excreción renal es <2 % por lo que es de esperar que una alteración de la función renal tenga poca repercusión en la eliminación de este fármaco.

Embarazo: no existen estudios bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que sólo debe administrarse si los beneficios potenciales son claramente superiores a los riesgos. La FDA lo ha clasificado en la categoría B.

Interacciones farmacocinéticas

Nelfinavir es un inhibidor del CYP3A4, menos potente que indinavir y ritonavir. Por ello, puede aumentar la concentración de los fármacos que son sustratos de esta isoenzima. Es probable que nelfinavir pueda actuar como inductor de la glucuronidación. Por otro lado, nelfinavir se metaboliza a través de diversas isoenzimas del citocromo P450, principalmente del CYP3A4 (52 %) y también intervienen, en una menor proporción el CYP2C19, CYP2D6 y, posiblemente, el CYP2C9. Podrían tener también una cierta actividad el CYP2E1 y el CYP1A2. Por todo ello, la concentración sérica de nelfinavir puede modificarse dependiendo si los fármacos que se toman simultáneamente inducen o inhiben este complejo enzimático.

Está contraindicada la administración de nelfinavir con los siguientes fármacos: amiodarona, astemizol, cisaprida, derivados de la ergotamina, midazolam, pimizida, quinidina, terfenadina y triazolam.

Fármacos que disminuyen la concentración sérica de nelfinavir (reducción ABC nelfinavir): nevirapina (-50 %, según ref. 54), rifabutina (-32 %), rifampicina (-82 %), fenitoína*, carbamazepina*, dexametasona* y barbitúricos*.

Fármacos que aumentan la concentración sérica de nelfinavir (aumento ABC nelfinavir): delavirdina (+90 %), ritonavir (+152 %) e indinavir (+83 %), saquinavir (+18-30 %).

Nelfinavir puede disminuir la concentración sérica de los siguientes fármacos (reducción ABC fármaco): delavirdina (-42 %), etinilestradiol (-47 %, aplicar otras medidas anticonceptivas).

Nelfinavir puede aumentar la concentración sérica de los siguientes fármacos (aumento ABC fármaco): indinavir (51 %), saquinavir cápsulas de gelatina blanca (x5), saquinavir cápsulas de gelatina dura (x5-12,7), rifabutina (+207 %), amiodarona*, astemizol*, cisaprida*, derivados ergóticos*, midazolam*, pimizida*, quinidina*, terfenadina, triazolam*.

No se han detectado interacciones clínicamente significativas de nelfinavir con los siguientes fármacos: lamivudina, estavudina, nevirapina (según ref. 55), efavirenz (incrementa 15 % ABC de NFV), Ketoconazol (+35 % ABC nelfinavir), AZT (-35 % ABC AZT), dapsona*, cotrimoxazol*, claritromicina*, azitromicina*, eritromicina*, itraconazol*, miconazol* y fluconazol* y, por tanto, no requieren ajuste en su dosificación.

#No se ha evaluado la seguridad y eficacia de nelfinavir en pacientes menores de 2 años.

*Interacciones potenciales, no hay estudios farmacocinéticos. Entre paréntesis se indica el porcentaje de variación en el ABC.

2 h post-dosis) y el logaritmo de las concentraciones de nelfinavir (2 h post-dosis, sin su metabolito). La respuesta virológica fue independiente de la edad, sexo, raza o de las concentraciones plasmáticas de AZT (26, 27). Según otro estudio farmacocinético en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo tratados con una combinación de d4T, 3TC, saquinavir y nelfinavir, la reducción de la carga viral se correlacionó ($p = 0,014$) con los niveles plasmáticos de nelfinavir (expresados como el valor máximo del cociente entre la concentración plasmática de nelfinavir en un individuo y la concentración plasmática de nelfinavir en la población). En cambio, no se observó relación significativa con los

niveles plasmáticos de saquinavir (expresados del mismo modo) (28).

En un estudio pediátrico efectuado en ocho niños de dos a 13 años a los que se administró una dosis única de 10 mg/kg de nelfinavir polvo, las C_{max} y el ABC que se obtuvieron fueron de un 20-40% de las obtenidas en adultos. Sin embargo, en tres niños de dos a siete años a los que se administró una dosis única de 30 mg/kg los valores de C_{max} y ABC alcanzados fueron del 150% de los obtenidos en los adultos (29). En otro estudio en 38 pacientes pediátricos de entre dos y 13 años de edad, se requirió una dosis de 20 a 30 mg/kg en cada toma (máximo 750 mg por toma), tres veces al día, junto con ali-

mentos para alcanzar unas concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas en adultos con un régimen de 750 mg tres veces al día (1). Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de nelfinavir en ocho niños infectados por VIH de 0,5 a 10 años de edad que recibieron la combinación de nelfinavir 30 mg/kg tres veces al día, junto con d4T y 3TC. En promedio, los parámetros obtenidos utilizando un modelo farmacocinético no compartimental fueron los siguientes: $ABC_{(0-8\text{ h})}$: $36,24 \pm 8,24$ h*mg/l; $C_{\min}$: $3,41 \pm 0,85$ mg/l, $C_{\max}$: $7,02 \pm 1,21$ mg/l, $T_{\max}$: $2,25 \pm 0,34$ h; $T_{1/2}$: $3,90 \pm 0,48$ h. Nelfinavir fue bien tolerado (30).

Las concentraciones plasmáticas alcanzadas con nelfinavir en polvo son similares a las obtenidas con las tabletas, a igualdad de dosis (29).

DISTRIBUCIÓN

El volumen de distribución de nelfinavir es de 2 a 7 l/kg, lo que indica una amplia penetración tisular del fármaco (1). Se ha observado *in vitro* que la unión del nelfinavir a las proteínas del suero de rata y de la especie humana es alrededor del 99% (1). Nelfinavir se une tanto a la α_1 -glucoproteína ácida humana (AAG) como a la albúmina sérica humana (HSA), con una afinidad comparable (98-99% y 97-98% respectivamente). La fracción de fármaco no unida a las proteínas plasmáticas (fracción libre) sólo se elevó de forma significativa a las concentraciones más altas de nelfinavir (25 µg/ml) al estudiar un intervalo de concentraciones de NFV que osciló entre 0,01 y 25 µg/ml (1). La AAG es una globulina de fase aguda (PM 40.000) que se distingue de las otras proteínas plasmáticas por su elevado contenido en carbohidratos y cuya concentración plasmática es 30 veces menor que la de la albúmina (31, 32). Se ha observado que los pacientes con SIDA tienen un aumento significativo de la concentración de la AAG en comparación con individuos normales. Para Oie et al (32) este aumento sería del 50-60% superior en pacientes con SIDA respecto a los controles sanos, mientras que Zhang et al (31) comentan que en infecciones crónicas en general los valores de AAG pueden aumentar hasta cuatro veces. Los inhibidores de la proteasa, debido a su lipofilia, tienen una afinidad variable por dicha proteína, pudiendo modificar en algunos casos el grado de unión a las misma su potencia antiviral frente al VIH (33). La unión de nelfinavir a las proteínas plasmáticas en las condiciones habituales no disminuye de forma clínicamente significativa su actividad antiviral (1). Sin embargo, según un reciente estudio *in vitro* al incrementar la concentración de AAG cuatro veces (de 0,5 a 2 mg/ml) la actividad antiviral de nelfinavir frente a dos cepas de VIH parcialmente resistentes a inhibidores de la proteasa se redujo un 37 y 70%, respectivamente, frente a cada una de las cepas (31). Al estudiar la fracción de nelfinavir en sangre/plasma en la especie humana, el cociente fue < 1 , lo que indica

que nelfinavir se encuentra fundamentalmente en plasma y apenas queda secuestrado dentro de los hematíes (1).

Los estudios de distribución tisular con nelfinavir marcado con ^{14}C en ratas mostraron que en hígado, ganglios linfáticos mesentéricos, páncreas, riñones, pulmones, glándulas submaxilares, corazón y bazo las concentraciones del fármaco eran significativamente superiores a las plasmáticas. Estos niveles elevados se mantuvieron sólo de forma transitoria, ya que a las 48 horas, el único tejido con niveles elevados de nelfinavir fue el hígado, lo que probablemente esté relacionado con la eliminación biliar de este fármaco. A las 48 horas de la administración, la radiactividad a nivel fecal representaba prácticamente la totalidad de la dosis administrada (1). En ratas, los niveles de nelfinavir marcado con ^{14}C en el tejido linfático fueron 475 veces más altos que la DI_{95} para el VIH. Con respecto a la difusión de nelfinavir al SNC, en estudios en ratas los niveles de fármaco hallados en LCR fueron muy inferiores a los plasmáticos. Sin embargo, los niveles cerebrales (0,26 µg/g de tejido cerebral) fueron unas 5-10 veces más altos a los valores de DI_{95} del VIH (1).

No hay datos en humanos de la difusión de nelfinavir a la placenta o al feto, así como tampoco existen estudios sobre la eliminación de nelfinavir a través de la leche materna. En ratas lactantes se ha visto que nelfinavir es excretado a través de leche materna (1).

ELIMINACIÓN

Nelfinavir sufre un extenso metabolismo hepático (1). Estudios *in vitro* demuestran que son múltiples las isoenzimas del citocromo p450 que intervienen en su metabolismo. El CYP3A sería la subfamilia más frecuentemente implicada (52%), interviniendo en menor proporción el CYP2C19, CYP2D6 y CYP2C9 (1, 7, 34). También podrían tener cierta actividad los CYP2E1 y CYP1A2 (1). La oxidación de nelfinavir da lugar a un metabolito principal (AG-1402) con una actividad *in vitro* similar al fármaco de origen y varios metabolitos secundarios (1).

Nelfinavir es un *inhibidor del CYP3A4*. La afinidad de los inhibidores de la proteasa por el complejo enzimático CYP3A4 es variable. Algunos autores, determinando la inhibición de la 6 β -hidroxilación de testosterona (mediada por el CYP3A4) hallaron un grado de inhibición del CYP3A4 menor para saquinavir y nelfinavir, intermedio para indinavir y mayor para ritonavir (35, 36). Sin embargo, otros autores, determinando la inhibición de la 1'-hidroxilación de midazolam (también mediada por el CYP3A4) hallaron un grado de inhibición del CYP3A4 para nelfinavir similar al de indinavir (37) (tabla 3). La inhibición del CYP3A por nelfinavir es un hecho muy importan-

te desde el punto de vista de las interacciones medicamentosas (ver apartado Interacciones farmacocinéticas con otros fármacos) (9, 24). Nelfinavir también puede inhibir, de forma más débil, el CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2, aunque la posibilidad de interacción inhibitoria de nelfinavir a nivel de estos citocromos es baja (tablas 3, 4 y 5) (38-40). Nelfinavir no mostró ningún efecto inhibitorio a nivel de CYP2C9 ni de CYP2E1 (1, 34).

Nelfinavir se elimina principalmente a través de las heces por excreción biliar (87%) y en menor proporción por vía renal (1-2%) (1). Después de administrar una dosis única oral de 750 mg de nelfinavir marcado con ^{14}C se recuperó un 87% de fármaco en heces, del cual un 22% era fármaco inalterado y el 78% restante metabolitos procedentes de su oxidación. Solamente un 1-2% de las dosis administrada se recuperó en orina, de la cual la mayor parte estaba compuesta de nelfinavir inalterado (1).

El aclaramiento plasmático estimado de nelfinavir es de 24-33 l/h tras dosis únicas y de 26-61 l/h tras dosis múltiples (1). No parece que tengan una influencia significativa en el aclaramiento plasmático de nelfinavir factores como el peso, edad, sexo, raza o dosis (500 o 750 mg tres veces al día) (41). La semivida de eliminación de nelfinavir en fase terminal en plasma es de 3,5 a 5 horas (1). En niños de dos a 13 años, el aclaramiento de nelfinavir, corregido para el peso corporal, es casi dos a tres veces mayor que en los adultos (1, 7, 29).

Según hemos comentado anteriormente, los inhibidores de la proteasa son sustratos del citocromo P-450. Los sustratos del citocromo P-450 habitualmente muestran afinidad hacia la glicoproteína-P (MDR1). La glicoproteína-P es un transportador de membrana con afinidad hacia una amplia variedad de sustratos. Se halla en las células epiteliales del intestino, hígado y riñón y su expresión produce una reducción en la absorción de los sustratos y un incremento de su eliminación renal y biliar. Según datos obtenidos *in vitro*, la glicoproteína-P actúa como transportador de indinavir, nelfinavir y saquinavir. Después de la administración oral de estos fármacos a ratones negativos para la expresión de

MDR1, las concentraciones plasmáticas de estos tres fármacos se incrementaron de dos a cinco veces y tras su administración por vía intravenosa, las concentraciones en líquido cefalorraquídeo se incrementaron de ocho a 10 veces para indinavir y saquinavir y 40 veces para nelfinavir. Estos datos sugieren que la biodisponibilidad de estos fármacos podría estar limitada por su afinidad hacia la glicoproteína-P y abren una perspectiva de futuro pues mediante la administración de fármacos inhibidores de la glicoproteína-P se podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la proteasa (42).

FARMACOCINÉTICA EN SITUACIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática o insuficiencia renal

La farmacocinética de nelfinavir no ha sido estudiada en estas situaciones (1). Como nelfinavir se metaboliza fundamentalmente a través del hígado, debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (1). Su excreción renal es < 2% por lo que es de esperar que una alteración de la función renal tenga poca repercusión en la eliminación de este fármaco (1, 3). Por otra parte, como nelfinavir tiene una unión elevada a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal (1).

Sexo

No se han detectado diferencias farmacocinéticas significativas entre personas de diferente sexo (1).

Raza

Las diferencias farmacocinéticas en función de la raza no han sido evaluadas (1).

Tabla 3. Concentración a la que los inhibidores de la proteasa inhiben el complejo enzimático P-450 CYP 3A4 (Ki, expresada en μM) (35-37)

Referencia	Eagling et al (35)	Kerr et al (36)	Rasca et al (37)
Sustrato utilizado	6 β -hidroxilación de testosterona		1'-hidroxilación de midazolam
Saquinavir	2,99	4,0	1,5
Nelfinavir		4,8	0,4
Indinavir	0,17	0,7	0,4
Ritonavir	0,019	0,1	0,06

DOSIFICACIÓN

Adultos y niños mayores de 13 años

La dosis recomendada es 750 mg (tres comprimidos) tres veces al día por vía oral. Estudios preliminares con una dosis de 1.250 mg de nelfinavir cada 12 horas, en combinación con dos análogos de nucleósidos, demostraron que esta nueva pauta es tan eficaz como la administración de 750 mg de nelfinavir cada ocho horas (ver apartado Nuevas posologías). Nelfinavir debe tomarse junto con alimentos. Nelfinavir debe ser utilizado en combinación con análogos de nucleósidos para incrementar su actividad antiviral (1). En caso de efectos secundarios es preferible interrumpir temporalmente el tratamiento a disminuir la dosis (1).

Niños menores de 13 años

En niños de dos a 13 años se recomienda la administración de 20-30 mg/kg de peso por dosis, administrado cada ocho horas junto con alimentos (máximo de 750 mg/8 horas) (1). Para aquellos niños que no puedan tragar los comprimidos, se puede utilizar el polvo para administración oral, diluyéndolo en una pequeña cantidad de agua, leche o suplementos dietéticos. No debe ser reconstituido en su envase original (1). No se recomienda mezclarlo con zumos ácidos porque da lugar a un sabor amargo (3). Una vez mezclado, debe consumirse antes de transcurridas seis horas, período de estabilidad de la solución. Por último, en pacientes con fenilcetonuria debe tenerse en cuenta que nelfinavir polvo contiene 11,2 mg de fenilalanina por gramo.

Dosificación en situaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Actualmente no existen datos específicos en estos grupos de pacientes por lo que no es posible recomendar una posología específica (1). Nelfinavir se metaboliza y elimina principalmente a través del hígado, por lo que debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática (1). Como nelfinavir apenas se elimina a través del riñón, es probable que no se requiera ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Por otra parte, debido a su elevada unión a las proteínas plasmáticas, no es probable que se elimine significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal (1).

Embarazo y lactancia

Nelfinavir no fue mutagénico ni clastogénico en una serie de pruebas realizadas *in vitro* e *in vivo*, que in-

cluían estudios sobre mutagenia microbiana (test de Ames), linfoma murino, aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y una prueba *in vivo* del micronúcleo de la rata (1).

En estudios realizados en ratas y conejos a dosis comparables a las dosis terapéuticas humanas, nelfinavir no produjo alteraciones sobre la fertilidad, capacidad de apareamiento ni sobre la supervivencia fetal (1). Se carece de experiencia clínica en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios sobre reproducción animal no siempre predicen lo que puede ocurrir en humanos, nelfinavir sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas si los beneficios potenciales son claramente superiores a los riesgos. La FDA lo ha clasificado en la categoría B (1). Los estudios realizados en ratas lactantes han demostrado que nelfinavir es excretado en la leche materna. Aunque no existen estudios en humanos, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con nelfinavir debido a la posibilidad de eliminación de este fármaco a través de la leche materna y al riesgo de transmisión del VIH (1).

Nuevas posologías (administración de nelfinavir dos veces al día)

Estudios preliminares con una dosis de 1.250 mg de nelfinavir cada 12 horas, en combinación con dos análogos de nucleósidos, demostraron que esta nueva pauta es tan eficaz como la administración de 750 mg de nelfinavir cada ocho horas (43-46). Uno de estos estudios, comparó la administración de 1.250 mg cada 12 horas de nelfinavir *versus* 750 mg cada ocho horas, en asociación a D4T y 3TC. Los resultados demostraron que tanto la pauta de cada 12 horas como la de cada ocho horas, disminuyeron la carga viral a niveles indetectables a las 16 semanas, en el 83% y 78% de los pacientes, y provocaron un aumento en la cifra media de linfocitos CD4 en 126 y 123 células/ μ l, respectivamente. Ambos grupos evaluados hasta las 48 semanas fueron similares en términos de eficacia y seguridad. Por otra parte, las C_{min} obtenidas con las pautas de cada 12 y ocho horas fueron de 0,7 y 1 μ g/ml, respectivamente (43, 45, 47). Otro estudio evaluó la eficacia y tolerancia de nelfinavir (1.250 mg cada 12 horas) asociado a 3TC (150 mg cada 12 horas) y d4T (40 mg cada 12 horas) o AZT (200 mg cada 12 horas) en pacientes con carga viral inicial > 15.000 copias/ml y linfocitos CD4 > 100. Los resultados a las 36 semanas de tratamiento mostraron una buena eficacia virológica (19/20 pacientes con carga viral indetectable) junto a una buena tolerancia (diarrea moderada y náuseas) (44-46).

En asociación a saquinavir cápsulas de gelatina dura (SQV_{CGD}), un estudio multicéntrico en mujeres infectadas por VIH comparó la administración dos veces al día de nelfinavir (NFV) 1.250 mg conjuntamente con SQV_{CGD} 1.000 mg frente a la administración tres veces al día de NFV 750 mg junto con SQV_{CGD} 600 mg. Am-

bos inhibidores de la proteasa se asociaron a 3TC y d4T. Las pacientes fueron seguidas durante un período de 20 semanas. Ambos regímenes terapéuticos fueron bien tolerados. Los parámetros farmacocinéticos, virológicos e inmunológicos indican que la dosificación dos veces al día es comparable a la de tres veces al día (48).

La interacción de nelfinavir con ritonavir mejora el perfil farmacocinético de nelfinavir permitiendo su administración cada 12 horas. La combinación de ritonavir (400 mg/12 h) y nelfinavir (500 mg o 750 mg/12 h) fue eficaz y relativamente bien tolerada (ver apartado interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa) (49).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS CON OTROS FÁRMACOS

En general, muchos fármacos que se administran a los pacientes infectados por el VIH se metabolizan a través del citocromo P-450 (substratos) o pueden ser inductores o inhibidores del mismo con lo que pueden verse modificadas sus concentraciones plasmáticas a niveles infraterapéuticos o tóxicos (tabla 4) (24, 38-40). Este complejo enzimático está formado por numerosas familias y subfamilias de enzimas, siendo las más importantes las siguientes: CYP1 (isoenzimas 1A1/2), CYP2 (isoenzimas 2C9/10, 2C19, 2D6, 2E1) y CYP3 (isoenzimas 3A3, 3A4 y 3A5) (38-40). Los *inductores del citocromo p450* aumentan su actividad enzimática como consecuencia de inducir al gen que lo codifica y aumentar la transcripción a ARN-mensajero, lo que aumenta la síntesis de proteínas del citocromo (10). Esto origina una disminución de la concentración plasmática de los compuestos (substratos) que se metabolizan a través de este complejo enzimático. Este proceso tarda varias semanas en alcanzar su máxima actividad (10). La carbamazepina, la fenitofina, el fenobarbital, la dexametasona y las rifamicinas (rifampicina y en menor medida rifabutina) son los ejemplos clásicos de compuestos inductores (tablas 4 y 5). Por el contrario, la *inhibición del citocromo p450* es competitiva, dependiente de las concentraciones del inhibidor, y de instauración inmediata por lo que origina un aumento de la concentración plasmática de los compuestos (substratos) que se metabolizan a través de este complejo enzimático, pudiendo aparecer los efectos indeseables de estas interacciones en las primeras horas (10). La cimetidina, los macrólidos y los imidazoles (en especial el ketoconazol) son los ejemplos clásicos de compuestos inhibidores (tabla 4) (24).

Nelfinavir sufre un extenso metabolismo a través de diversas isoenzimas del citocromo p450, principalmente CYP3A4 y, en menor proporción, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2C9 (1, 7, 34). También podrían tener cierta actividad los CYP2E1 y CYP1A2 (1). Aquellos fármacos que actúen como inhibidores o inductores de las isoenzimas encargadas de metabolizar el nelfi-

navir podrán, al ser administrados conjuntamente, aumentar o reducir las concentraciones de NFV, derivándose de esta interacción una posible toxicidad o ineficacia terapéutica, respectivamente. Nelfinavir es un *inhibidor del CYP3A4*. La inhibición del CYP3A4 por nelfinavir es un hecho muy importante desde el punto de vista clínico, ya que muchos fármacos que se administran a los pacientes infectados por el VIH también se metabolizan por este complejo enzimático (substratos) con lo que sus concentraciones plasmáticas pueden alcanzar niveles tóxicos. Por este motivo, *está contraindicada la administración de nelfinavir con los siguientes fármacos: amiodarona, astemizol, cisaprida, derivados de la ergotamina, midazolam, pimozida (9), quinidina, terfenadina y triazolam* porque la interacción con nelfinavir puede originar toxicidad grave como arritmias cardíacas o sedación prolongada (1, 9).

Nelfinavir puede actuar también como inhibidor sobre otras isoformas del citocromo p450, aunque de una manera mucho más débil. Así, al evaluar el metabolismo de diferentes substratos, mientras la constante de inhibición (K_i) fue de 4,8 μ M para el CYP3A4, para CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2 los valores de K_i fueron de 68, 126 y 190 μ M, respectivamente. Según estos resultados, existe posibilidad de interacción a nivel de CYP3A4 porque el valor de K_i es similar a las concentraciones plasmáticas que se alcanzan habitualmente. Sin embargo, para el resto de citocromos, los valores de K_i exceden los valores de C_{max} obtenidos a dosis terapéuticas, por lo que la posibilidad de interacción inhibitoria de nelfinavir a nivel de estos citocromos es baja. No se registró ninguna interacción inhibitoria a nivel de CYP2C9 ni de CYP2E1 (1, 34).

Es probable que nelfinavir pueda actuar como inductor de la glucuronconjugación a nivel de las UDP-glucuroniltransferasas, lo que puede originar interacciones medicamentosas con aquellos fármacos que se metabolizan a este nivel (tabla 5) (9, 24).

Finalmente, como nelfinavir se liga en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas (> 98%) (1), deberá considerarse la posibilidad de que aumenten los efectos terapéuticos y tóxicos derivados del desplazamiento de la unión a proteínas de otros medicamentos administrados conjuntamente. Sin embargo, las interacciones a nivel de desplazamiento de las proteínas plasmáticas habitualmente sólo tienen relevancia clínica si el fármaco que es desplazado tienen además inhibido su metabolismo (50). En cuanto al efecto de otros fármacos sobre nelfinavir a este nivel, según estudios realizados en animales de experimentación, solamente tres medicamentos a dosis terapéuticas aumentaron el porcentaje de nelfinavir no unido a proteínas del suero: sulfametoxazol, ácido salicílico y propranolol. Los dos primeros se unen principalmente con la albúmina sérica humana, mientras que el tercero presenta una elevada unión a la AAG (1).

A continuación se describen las interacciones medicamentosas que existen entre nelfinavir y distintos

Tabla 4. Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los substratos sobre los que éstos actúan (39-41)

Familia	Subfamilia	Enzima	Substratos	Inductores	Inhibidores
CP1	A	1/2	Cafeína Clozapina Imipramina ¿Nelfinavir? Paracetamol Tacrina Teofilina R-Warfarina	Fenitoína Fenobarbital Omeprazol Rifampicina Ritonavir Humo del tabaco Ahumados	Cimetidina Diltiazem Eritromicina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Quinolonas Zumo de pomelo
CYP2	A	6	Cumarínicos	Fenobarbital	Antifúngicos imidazólicos Cotrimoxazol Metoxaleno Pilocarpina Sulfadiazina
	B	6	Ciclofosfamida, Efavirenz, Nevirapina	Nevirapina	
	C	8/9/10	AINES (Diclofenaco, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno, Piroxicam) Cotrimoxazol Dapsona Fenitoína Tolbutamida S-Warfarina Nelfinavir	Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Rifampicina	Amiodarona Atovaquona Cimetidina Cotrimoxazol Delavirdine Fenilbutazona Fluconazol Fluvastatina Isoniazida Ritonavir Metronidazol
		19	Diazepam Metadona Nelfinavir Omeprazol Proguanil		Delavirdine Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Omeprazol Tranilcipromina
	D	6	<i>Antidepresivos tricíclicos</i> (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina) <i>Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina</i> (Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina) <i>Antiarrítmicos clase I</i> (Encainida, Flecainida, Mexiletina, Propafenona) <i>B-bloqueantes</i> (Metoprolol, Propranolol, Timolol) <i>Neurolepticos</i> (Clozapina, Flufenazina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidona, Tioridazina) <i>Opiáceos</i> (Codeína, Dextrometorfano) <i>Otros</i> : Astemizol, Extasis, Fenformina, Metoxianfetamina, Delavirdina , Nelfinavir , Nevirapina , Ritonavir .	¿?	Cimetidina Fluoxetina Haloperidol Paroxetina Propafenona Quinidina Ritonavir Tioridazina
	E	1	Etanol, ¿Nelfinavir?, Paracetamol	Etanol Isoniazida	Cimetidina Isoniazida Ketoconazol

Tabla 4. (Continuación)

Familia	Subfamilia	Enzima	Substratos	Inductores	Inhibidores
CYP3	A	3, 4, 5	Antagonistas del calcio (Diltiazem, Felodipino, Nifedipino, Verapamilo) Antiarrítmicos (Amiodarona, Lidocaína, Quinidina) Anticonceptivos Antifúngicos imidazólicos (Itraconazol, Ketoconazol) Antihistamínicos (Astemizol, Loratadina, Terfenadina) Benzodiacepinas (Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam) Carbamazepina Cisaprida Citostáticos (Alcaloides de la vinca, Tamoxifeno, Taxol) Corticosteroides (Etinilestradiol, Cortisol, Testosterona) Dapsona INNTI Inhibidores de la proteasa Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimo) Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Metadona) Lovastatina	Carbamazepina Rifampicina Fenobarbital Fenitoína Rifabutina Dexametasona Nevirapina Efavirenz	Antifúngicos imidazólicos Cimetidina Delavirdine Efavirenz Fluvoxamina Isoniazida Diltiazem Verapamil Eritromicina Fluoxetina Inh. Proteasa Nefazodona Zumo de pomelo

Aparecen en negrita los fármacos antirretrovirales. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: nevirapina, delavirdine y efavirenz; inhibidores de la proteasa: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir y amprenavir.

antirretrovirales, antimicrobianos y fármacos en general.

Interacciones con fármacos antirretrovirales

En un estudio *in vitro*, nelfinavir asociado a inhibidores de la transcriptasa inversa mostró un efecto aditivo a sinérgico en terapia doble junto a AZT, 3TC, ddI, d4T y ddC y en terapia triple junto con AZT y 3TC. Al asociarlo a otros inhibidores de la proteasa mostró un efecto aditivo con ritonavir y saquinavir, mientras que con indinavir se produjo un ligero antagonismo (51).

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

Zidovudina (AZT): al asociar nelfinavir a AZT junto con 3TC, se produjo un descenso en el ABC de zidovudina del 35% debido a un aumento de su glucuronidación (tabla 5) (1), sin embargo no se alteró su forma trifosfato, por lo que no se requiere ajuste de dosis al administrar zidovudina junto con nelfinavir (1, 23).

Didanosina (ddI): el ddI debe tomarse con el estómago vacío, mientras que nelfinavir se absorbe mejor con

alimentos. Por lo tanto, nelfinavir debe administrarse una hora después o más de dos horas antes que didanosina (1).

Al asociar nelfinavir con *lamivudina* (3TC) o *estavudina* (d4T) no se observaron cambios farmacocinéticos o bien éstos fueron muy pequeños (1). No hay información con respecto a la zalcitabina (ddC) pero no es de esperar que existan interacciones farmacocinéticas.

Abacavir (1592U89). Si bien no existen estudios farmacocinéticos específicos, la combinación de abacavir (300 mg cada 12 horas) con nelfinavir (750 mg cada 8 horas) fue bien tolerada y mostró a las 16 semanas una actividad antiviral potente, según indicaron las reducciones de la carga viral obtenidas (52).

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Nevirapina es un inductor del CYP3A y del CYP2B6. Dos estudios farmacocinéticos con nevirapina asociada a nelfinavir han mostrado datos contradictorios (53). En uno de los estudios siete pacientes recibieron nelfinavir (750 mg cada ocho horas) como tratamiento único durante dos días y posteriormente en

Tabla 5. Principales familias y subfamilias de las UDP-glucuroniltransferasas (UDPGT), inductores e inhibidores enzimáticos y substratos sobre los que éstos actúan (24)

Familia	Subfamilias	Substratos	Inductores	Inhibidores
UDPGT	UDPGT1/2	AINES ^a Amitriptilina Atovaquona Benzodiazepinas ^c Betabloqueantes ^d Clofibrato Cloranfenicol Codeína Difenoxilato Ethinilestradiol Lamotrigina Morfina Naloxona Paracetamol Propofol Teofilina Valproato Zidovudina	Fenobarbital Nelfinavir Rifampicina Rifabutina Ritonavir y potencialmente otros inductores	AINES ^a Antihistamínicos-H2 ^b Benzodiazepinas ^c Clofibrato Codeína Fenitoína Fluconazol Interferon-beta Morfina Probenecid Valproato

^aÁcido acetilsalicílico, diflunisal, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno.

^bCimetidina, ranitidina, famotidina.

^cLorazepam, oxazepam, temazepam.

^dAlprenolol, oxprenolol.

Como el ritonavir y, en menor medida, el nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y la oxidación es un paso previo al de la glucuronooconjugación, en algunos substratos como la amitriptilina o los betabloqueantes pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas al predominar el efecto inhibidor sobre el citocromo P450 sobre el efecto inductor de la glucuronooconjugación.

asociación a nevirapina (200 mg/día durante dos semanas seguido de 200 mg cada 12 horas) durante tres semanas. Se tomaron muestras para el análisis farmacocinético los días +3 y a las tres semanas de la asociación de nevirapina. En presencia de nevirapina la C_{max} y C_{min} de nelfinavir se redujeron de 4,4 a 2,5 µg/ml y de 1,7 a 0,8 µg/ml, respectivamente. El ABC de nelfinavir se redujo un 50%. Aunque la C_{min} se mantuvo por encima de la concentración efectiva mínima (0,25-0,45 µg/ml), estos investigadores sugieren aumentar la dosis de nelfinavir cuando se asocie a nevirapina para evitar que, debido a la variabilidad existente, la C_{min} pudiera ser menor a la concentración efectiva mínima en algún paciente (12, 54). En cambio, en el otro estudio realizado en 23 pacientes no se observó interacción farmacocinética entre nelfinavir y nevirapina, por lo que no sería necesario aumentar la dosis de nelfinavir. Según estos autores en estudios en voluntarios sanos se ha visto que al administrar nelfinavir solo, alcanzaba valores máximos de C_{min} a los dos días, que luego se reducían en un 50-60%, alcanzando el estado de equilibrio a los seis días. Estos datos sugieren que nelfinavir induciría su propio metabolismo y sería esta la causa de la reducción en el ABC y no la interacción con nevirapina (11, 55).

Delavirdina es un inhibidor del complejo enzimático P-450. En un estudio farmacocinético con nelfinavir (750 mg cada ocho horas) asociado a delavirdina

(400 mg cada ocho horas), se produjo una reducción del ABC de delavirdina de aproximadamente el 42% y un aumento del ABC de nelfinavir de aproximadamente un 90%. En los pacientes que reciban esta asociación es necesario monitorizar la aparición de neutropenia (13).

Efavirenz (DMP-266) se metaboliza a través del CYP2B6 y puede actuar como modesto inductor o inhibidor del citocromo P450 dependiendo de la dosis utilizada. La asociación de efavirenz (400 mg/día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) incrementó un 15% el ABC de nelfinavir (14). Al utilizar dosis mayores de efavirenz (600 mg/día) éste incrementó el ABC de nelfinavir en un 20% y redujo el ABC de su metabolito (AG-1402) en un 37%. Nelfinavir no modificó el ABC de efavirenz. Estos resultados sugieren que no se requiere ajuste de dosis al asociar nelfinavir con efavirenz (15). En población pediátrica infectada por VIH, la combinación de efavirenz y nelfinavir junto con análogos de nucleósidos fue bien tolerada, mostrando una actividad antiviral comparable o superior a otros regímenes conteniendo inhibidores de la proteasa en este grupo de población (56).

MKC-442 se metaboliza *in vitro* a través del CYP3A4/5 y actúa como inductor del citocromo P450. Un estudio realizado en 30 voluntarios sanos mostró que nelfinavir (750 mg cada ocho horas) no afectó significativamente el ABC de MKC-442 (sólo la redujo un

2%), mientras que MKC-442 (100 mg cada 12 horas) redujo un 28% el ABC de nelfinavir (21).

Inhibidores de la proteasa del VIH

Existen importantes interacciones farmacocinéticas entre los propios inhibidores de la proteasa debido a su distinto nivel de afinidad por el CYP3A4 (tabla 3).

Ritonavir (RTV): incrementó en un 152% el ABC de nelfinavir (NFV) (dosis única de 750 mg NFV, tras tres dosis de 500 mg de RTV cada ocho horas), mientras que nelfinavir apenas aumentó un 8% el ABC de ritonavir (dosis única de 500 mg de RTV tras cinco dosis de NFV 750 mg tres veces al día) (1). Esta interacción permite administrar esta combinación de inhibidores de la proteasa a dosis menores. La combinación de ritonavir (400 mg/12 h) y nelfinavir (500 mg o 750 mg/12 h) fue eficaz y relativamente bien tolerada (49). En otro estudio farmacocinético, al comparar las dos dosificaciones anteriores de nelfinavir en asociación a ritonavir (400 mg cada 12 horas) no se observaron diferencias significativas entre los grupos I (NFV 500 mg/12 h) y II (NFV 750/12 h) para ABC_{0-12} (mg·h/l) de NFV (28 vs 26) ni la de su metabolito M8 (AG1402) (19 vs 25) pero sí para el ABC de RTV, que fue menor en el grupo II (60 vs 46). De ello se deduce que en la interacción entre RTV y NFV parecen intervenir tanto fenómenos de inhibición como de inducción enzimática (57).

Indinavir: incrementó un 83% en el ABC de nelfinavir (dosis única de 750 mg NFV tras siete días de tratamiento con indinavir 800 mg cada 8 h) y nelfinavir incrementó un 51% el ABC de indinavir y cinco veces su C_{min} mientras que no alteró su C_{max} (dosis única de 800 mg de IDV tras siete días de tratamiento con NFV 750 mg tres veces al día) (1, 16). En otro estudio, la coadministración de indinavir (1.000 mg) con nelfinavir (750 mg), ambos cada 12 horas demostró que el indinavir tenía un ABC similar a la obtenida con un régimen en monoterapia de 800 mg cada ocho horas. Sin embargo, las C_{min} de nelfinavir fueron menores a las obtenidas con una pauta habitual con este fármaco (0,7 vs 1,5 mg/l). El régimen fue bien tolerado y redujo la carga viral a < 500 copias/ml en siete de 10 pacientes a las ocho semanas de tratamiento (58). Estos datos preliminares no parecen confirmar el ligero antagonismo observado *in vitro* entre nelfinavir e indinavir (51). Al aumentar la dosis de nelfinavir a 1.000 mg cada 12 horas (asociado a indinavir 1.000 mg cada 12 h), la C_{min} de nelfinavir aumentó un 35% comparado con la dosis de 750 mg cada 12 horas (asociado también a indinavir 1.000 mg cada 12 horas) (59).

Saquinavir. El nelfinavir produjo incrementos de 5 a 12,7 veces el ABC de saquinavir en cápsulas de gelatina dura (SQV_{CGD}, Invirase®) (1, 6, 17, 62) y de 4-5 veces el ABC de saquinavir en cápsulas de gelatina blanda (SQV_{CGB}, Fortovase®) (8, 18, 63). En consecuencia, el ABC de SQV (600 mg c/8 h) con NFV (750 mg c/8 h) fue similar al ABC obtenida con SQV

1.200 mg c/8h (62). Por otro lado, Fortovase® incrementó 18-30% el ABC de nelfinavir (1, 8, 18). Por tanto esta interacción es muy útil desde el punto de vista terapéutico pues contribuye a mejorar la farmacocinética de saquinavir, no requiriéndose ajuste de dosis. Un estudio a largo plazo con NFV 750 mg cada ocho horas junto a SQV_{CGB} 800 mg cada ocho horas durante un año mostró una reducción potente y persistente de la carga viral. La combinación fue bien tolerada (63). Otro estudio con nelfinavir dos veces al día (BID) mostró que Fortovase® (1.200 mg BID) + nelfinavir (1.250 mg BID) + 1 análogo de nucleósidos presentaba una eficacia antiviral y un perfil de seguridad comparable a fortovase® (1.200 mg tres veces al día) + 2 análogos de nucleósidos o Fortovase® (1.600 mg BID) + 2 análogos de nucleósidos. Los regímenes BID presentaron una buena eficacia antiviral junto con una buena tolerancia y un régimen de dosificación más conveniente (64).

Otro estudio comparó la administración de nelfinavir (NFV) 1.250 mg junto con saquinavir cápsulas de gelatina dura (SQV_{CGD}) 1.000 mg dos veces al día frente a la administración tres veces al día de NFV 750 mg junto con SQV_{CGD} 600 mg, en asociación a 3TC y d4T en mujeres infectadas por VIH. El período de seguimiento fue de 20 semanas. Ambos regímenes terapéuticos fueron bien tolerados. Los parámetros farmacocinéticos, virológicos e inmunológicos indican que la dosificación dos veces al día es comparable a la de tres veces al día (48). Sin embargo, un estudio en pacientes refractarios a terapia triple tratados con nelfinavir (750 mg cada ocho horas) asociado a saquinavir (incrementándose la dosis progresivamente de 400 mg cada 12 horas a 600 mg cada ocho horas) no mostró variación significativa en las concentraciones plasmáticas de saquinavir con los diferentes regímenes de dosificación asociado a nelfinavir ni tampoco al comparar estas concentraciones con controles históricos tratados únicamente con saquinavir (no asociado a nelfinavir) (65).

En un estudio farmacocinético en población pediátrica, en el cual se asociaba nelfinavir al tratamiento con SQV_{CGB} en aquellos niños que no alcanzaban concentraciones plasmáticas suficientes de saquinavir, la asociación de NFV a SQV_{CGB} en tres niños incrementó el ABC de SQV_{CGB} de 4 a 20 veces (19).

KNI-272 es un nuevo inhibidor de la proteasa en fase de investigación que se metaboliza a través del CYP3A4 y actúa como inhibidor de esta enzima con una potencia similar a indinavir (66). Nelfinavir mejoró el perfil farmacocinético de KNI-272 alcanzando este último niveles > 0,1 µM de forma sostenida durante más de 12 horas (67).

Interacciones con otros antimicrobianos

Basado en el conocimiento teórico sobre el metabolismo de los siguientes antimicrobianos, no se espera que nelfinavir presente interacciones clínicamente re-

levantes con: dapsona, cotrimoxazol, claritromicina, azitromicina, eritromicina, itraconazol y fluconazol (1).

Rifabutina origina una reducción del 32% en el ABC de nelfinavir y nelfinavir incrementa en un 207% el ABC de rifabutina. Por ello, se recomienda reducir la dosis de rifabutina a la mitad cuando se administre junto con nelfinavir (1, 23). Este inhibidor de la proteasa puede ser una alternativa en aquellos pacientes con infecciones por microbacterias que no toleren el indinavir.

Rifampicina reduce en un 82% el ABC de nelfinavir, por lo que ambos fármacos no deben asociarse (1, 20).

El *ketoconazol* origina un incremento del 35% en el ABC de nelfinavir. Este aumento no se considera clínicamente significativo, por lo que no se requiere ajustar la dosis cuando se combinan estos fármacos. Es de esperar que tampoco se requiera ajuste de dosis con itraconazol ni con fluconazol, que es un inhibidor del CYP3A menos potente que los anteriores (1, 20).

Interacciones con otros fármacos

Efecto de otros fármacos sobre el metabolismo de nelfinavir

Aquellos fármacos que inducen la CYP3A, como *fenobarbital*, *fenitoína* y *carbamazepina*, pueden reducir potencialmente las concentraciones plasmáticas de nelfinavir a niveles subterapéuticos por lo que debe evitarse su uso, mientras que aquellos fármacos que actúen como inhibidores del CYP3A podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de nelfinavir, incrementando el riesgo de toxicidad (tabla 4).

Efecto de nelfinavir sobre el metabolismo de otros fármacos

Antihistamínicos no sedantes y cisaprida: al administrar *terfenadina* junto con nelfinavir, se incrementó la concentración plasmática de *terfenadina*, con riesgo potencial de arritmias cardíacas y otras reacciones graves, por lo que estos fármacos no deben asociarse. Como pueden producirse interacciones similares con el *astemizol* y la *cisaprida*, tampoco debe administrarse nelfinavir junto con estos fármacos (1, 20). Como alternativa a *terfenadina* y *astemizol* se ha propuesto el uso de *loratadina* que ha sido asociada a inhibidores enzimáticos como *eritromicina* sin mostrar alteraciones cardíacas. Otra alternativa podría ser *cetirizina* que, debido a su eliminación principalmente renal, sería menos susceptible a padecer interacciones a nivel de metabolismo. Como alternativa a *cisaprida*, podría utilizarse *metoclopramida* que se metaboliza por glucuronidación y, por lo tanto, es menos probable que padezca interacciones a nivel de citocromo P-450 (24).

Anticonceptivos orales: la coadministración de nelfinavir con una asociación de *etinilestradiol* (35 µg/día durante 15 días) y *noretindrona* (0,4 mg/día durante 15 días) originó un descenso del 47 % en el ABC de *etinilestradiol* y del 18 % en el ABC de *noretindrona* al aumentar probablemente su glucuronidación. En consecuencia, durante el tratamiento con nelfinavir, deben tomarse medidas anticonceptivas alternativas (1).

Benzodiazepinas: aunque no se han realizado estudios concretos, no se debe asociar nelfinavir a sedantes potentes como *triazolam* o *midazolam* debido al riesgo de sedación prolongada ya que como se metabolizan por el CYP3A su metabolismo puede ser inhibido por nelfinavir (1). Como alternativa a estas benzodiazepinas, podría utilizarse *lorazepam* que se metaboliza principalmente por glucuronidación y, por lo tanto, es menos probable que padezca interacciones a nivel de citocromo P-450 (24).

Anticomiciales: *carbamazepina* se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que nelfinavir podría reducir su metabolismo e incrementar sus concentraciones plasmáticas (tabla 4). En cambio, el ácido *valproico* podría ver reducidas sus concentraciones plasmáticas, pues es metabolizado por glucuronidación (tabla 5) (1, 24).

Otros compuestos que se metabolizan a través del CYP3A4 (tabla 4) son inmunosupresores (p.ej. *ciclosporina*, *tacrolimus*), diversos esteroides (p.ej. *dexametasona*, *prednisolona*), antagonistas de los canales del calcio, *morfinomiméticos* (p.ej. *metadona*) y *lovastatina*, entre otros. Debido a la posibilidad de un aumento de los niveles séricos de estos medicamentos, debe vigilarse atentamente la toxicidad asociada a ellos, especialmente en el caso de fármacos con reducido margen terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Productos Roche S.A. Viracept® (Nelfinavir). Ficha técnica. Marzo; 1998.
2. Rabasseda X, Martel AM, Castañer J. Nelfinavir mesylate. *Drugs of the Future* 1997;22:371-7.
3. Kastrupp et al. Nelfinavir mesylate. Drug facts and comparisons. St Louis, Missouri: JB Lippincott; 1998. p. 2534-8.
4. Wu E, Wilkinson J, Naret D, Daniels V, Jefferson Williams L, Khalil D, Shetty B. High-performance liquid chromatographic method for the determination of nelfinavir, a novel HIV-1 protease inhibitor, in human plasma. *J Chromatography B* 1997;695:373-80.
5. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn J. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997;277:145-53.
6. Merry C, Ryan M, Mulchay F. The effect of nelfinavir on plasma saquinavir levels. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg, Germany; 1997. Abst#455.
7. Carolyne M. Perry and Paul Benfield. Nelfinavir. *Drugs*, 1996;54:81-7.
8. Kravcik S, Sahai J, Kerr B, Anderson R, Buss N, Se-

- guin I et al. Nelfinavir Mesylate (NFV) increases Saquinavir-soft gel capsule (SQV-SGC) exposure in HIV+patients. 4th Conf Retrov Opp Infect. Washington; 1997.
9. http://hivinisite.ucsf.edu/topics/research_advances/2098.339b.html.
10. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, and Masur H. Drug Interactions in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:685-93.
11. Skowron G, Leoung G, Dusek A, Anderson R, Grosso R, Lamsom M et al. Stavudine (d4T), Nelfinavir (NFV) and Nevirapine (NVP): preliminary safety, activity and pharmacokinetic (PK) interactions. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#350.
12. Merry C, Barry MG, Mulcahy FN, Ryan M, Back D. The pharmacokinetics of nelfinavir alone and in combination with nevirapine. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#351.
13. Cox SR, Schneck DW, Herman BD, Carel BJ, Gullotti BR, Kerr BM et al. Delavirdine (DLV) and Nelfinavir (NFV): a pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction study in healthy adult volunteers. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#345.
14. Fiske WD, Benedek IH, White SJ, Joseph JL, Kornhauser DM. Pharmacokinetic interaction between DMP 266 and Nelfinavir mesylate (NFV) in healthy volunteers. 37th ICAAC. Toronto; 1997. Abst#I-174.
15. Fiske WD, Benedek IH, White SJ, Pepperess KA, Joseph JL, Kornhauser DM. Pharmacokinetic interaction between Efavirenz (EFV) and Nelfinavir (NFV) in healthy volunteers. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#349.
16. Yueng G, Anderson R, Daniels R, Kerr B. Investigations of nelfinavir mesylate (NFV) pharmacokinetic (PK) interactions with indinavir (IDV) and ritonavir (RTV). 4th Conf Retrov Opp Infect. Washington; 1997.
17. Gallicano K, Sahai J, Kravcik S, Seguin I, Bristow N, Cameron DW. Nelfinavir (NFV) increases plasma exposure of saquinavir in hard gel capsule (SQV-HGC) in HIV+patients. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#353.
18. Neil Buss. Saquinavir soft gel capsule (SQV-SGC) (Fortovase®): Pharmacokinetics and drug interactions. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#354.
19. Fletcher CV, Kline MW, Brundage RC, Buss EN, Steimer JL, Calles NR et al. Pharmacologic characteristics of Saquinavir soft gelatin capsules (SQV-SGC) given with nucleoside antiretroviral agents (NRTIs) with and without Nelfinavir (NFV) in HIV-infected children. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#223.
20. Kerr B, Yuen G, Daniels R, Quart B, Anderson R. Strategic approach to nelfinavir mesylate involving CYP3A metabolism. 4th Conf Retrov Opp Infect. Washington. 1997.
21. Blum MR, Moxham CP, Kargl DJ, Quinn JB, Barry DW, Rousseau FS. A pharmacokinetic interaction evaluation of MKC-442 and nelfinavir (NFV) in healthy male and female volunteers 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#12380.
22. Bonnabry P, Rasca AF, Leemann T, Dayer P. Prediction of in vivo impairment of cytochrome P450-mediated metabolism by HIV protease inhibitors. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#12390.
23. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Eng J Med* 1998;338:1281-92.
24. Tuset M, Miró J, Codina C, Martínez E, García F, Mallolas J et al. Interacciones de los fármacos anti-retrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM y Mallolas J. (eds.): *Guía Práctica del Sida. Clínica, diagnóstico y terapéutica*. Barcelona: Masson; 1998. p. 595-666.
25. Markowitz M, Conant M, Hurley A, Schluger R, Duran M, Peterkin J et al. A preliminary evaluation of nelfinavir mesylate, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV)-1 protease, to treat HIV infection. *JID* 1998;177:1533-9.
26. Kerr A, Pithavala Y, Zhang M, Knowles M, Daniels R, Anderson R. Virologic response-plasma drug concentration relationship in Phase III study of nelfinavir mesylate (VIRACEPT®). 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#12304.
27. Chan S, Zhang M, Pithavala Y, Kerr B, Knowles M. Potential early predictors of long-term virologic response to nelfinavir mesylate (Viracept®): plasma drug concentration, baseline viral load and initial 4-week change in viral load. 38th ICAAC. San Diego, California; 1998. Abst#A-11.
28. Hoetelmans RMW, Reijers MHE, Weberling GF, Furriaans S, Lange FMA. The rate of decline of HIV-1 RNA in plasma correlates with nelfinavir concentrations in plasma. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#510/42259.
29. Krogstad P, Kerr B, Anderson R, Hendricks A, Luzuriaga K, Wiznia A et al. Phase I study of the HIV-protease inhibitor Nelfinavir mesylate (NFV) in HIV+children. 4th Conf Retrov Opp Infect. Washington; 1997.
30. Van Heeswijk RPG, Scherpbier HJ, Van Leeuwen MCA, Hoetelmans RMW, Lange JMA. Steady-state pharmacokinetics of nelfinavir mesylate (NFV; Viracept®) in HIV-infected children. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#42274.
31. Zhang X, Schooley R, Gerber J. The effect of increasing alpha-1 acid glycoprotein (AGP) concentration on the antiretroviral efficiency of HIV protease inhibitors (PI). 38th ICAAC. San Diego, California; 1998. Abst#A-42.
32. Oie S, Jacobson MA, Abrams DI. Alpha-1 Acid Glycoprotein levels in AIDS patients before and after short term treatment with zidovudine (ZDV). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:531-3.
33. Bryant M, Getman D, Smidth M et al. SC-52151, a novel inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2229-34.
35. Lee CA, Liang BH, Wu EY, Grettenberg HM, Sandoval KE, Zang KE et al. Prediction of Nelfinavir mesylate (VIRACEPT) clinical drug interactions based in vitro human P450 metabolism studies. 4th Conf Retrov Opp Infect. Washington; 1997.

35. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:190-4.
36. Kerr B, Lee C, Yuen G, Anderson R, Daniels R, Grettenberger H et al. Overview of *in-vitro* and *in-vivo* drug interaction studies of nelfinavir mesylate (NFV), a new HIV-1 protease inhibitor. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC; 1997. Abst#373.
37. Rasca A, Bonnabry P, Dayer P. In vitro inhibition of cytochromes P-450 2D6 and 3A4 by HIV protease inhibitors. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#12382.
38. Gascon MP, Dayer P. Metabolismo hepático de los fármacos y de las toxinas. Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M (Eds.). *Tratado de Hepatología Clínica*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993. p. 293-306.
39. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29:619-24.
40. Del Arco C. Metabolismo de los fármacos. Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A (Eds) *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson, 1997. p.73-85.
41. Jackson KA, Rosenbaum, SE, Yuen G, Anderson R, Dudley MN. Population pharmacokinetic analysis of VIRACEPT® (nelfinavir mesylate) in HIV-infected patients enrolled in a phase III clinical trial. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#42267.
42. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, Wilkinson R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998;101:289-94.
43. Johnson M, Petersen A, Winslade J, Clendeninn N. Comparison of BID and TID dosing of VIRACEPT® (Nelfinavir, NFV) in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC). 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#373.
44. Sension M, Elion R, Farthing C, Currier J, Lindquist C, Richardson B et al. Open label pilot studies to assess the safety and efficacy of bid dosing regimens of VIRACEPT® (Nelfinavir mesylate) combined with NRTI's in HIV-infected treatment-naive patients. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#387a.
45. Petersen A, Johnson M. Longterm comparison of BID and TID dosing VIRACEPT (Nelfinavir) in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) in HIV patients. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#12224.
46. Sension M, Elion R, Green L, Lindquist C, Richardson W, Becker M. An open label study to assess the 48-week efficacy and safety of BID Viracept (Nelfinavir mesylate) combined with 2 NRTI's in HIV-infected treatment-naive patients. 38th ICAAC. San Diego, California; 1998. Abst#I-218.
47. Johnson M, Nelson M, Peters B, Clotet B, Petersen A, Chang Y. A comparison of BID and TID dosing of nelfinavir mesylate when given in combination with stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) for up to 48 weeks. 38th ICAAC. San Diego, California; 1998. Abst#I-216.
48. Farnsworth A, Squires K, Currier JS, Clark R, Zorilla C, Till M et al. Women first: a study of the effects of treatment in women +HIV-infected with combination nelfinavir, saquinavir, stavudine and lamivudine. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst# 12305.
49. Gallant JE, Heath-Chiozzi M, Raines C, Anderson R, Katz T, Fields C et al. Safety and efficacy of Nelfinavir-Ritonavir combination therapy. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#394a.
50. Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. *Clin Pharmacokinetic* 1997;32:194-209.
51. Patick AK, Boritzki TJ, Bloom LA. Activities of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease inhibitor nelfinavir mesylate in combination with reverse transcriptase and protease inhibitors against acute HIV-1 infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2159- 64.
52. Mellors J, Lederman M, Haas D, Horton J, Haubrich R, Stanford et al. Antiretroviral effects of therapy combining Abacavir (1592) with HIV protease inhibitors (PIs). 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#4.
53. Does nelfinavir interact with nevirapine? *Inpharma* 1998; N°.1148:17.
54. Merry C, Barry M, Mulcahy F, Ryan M, Tjia J, Halifax K et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine. *AIDS* 1998;12:1163-7.
55. Skowron G, Leoung G, Kerr B, Dusek A, Anderson R, Beebe S et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nelfinavir and nevirapine. *AIDS* 1998;12:1243-4.
56. Starr S, Fletxer C, Spector S, Brundage R, Yong F, Manion D. Efavirenz in combination with nelfinavir and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) is safe and virologically effective in HIV-infected children. 38th ICAAC. San Diego, California; 1998. Abst#LB-6.
57. Flexner C, Hsu A, Kerr B, Wong C, Gallant J, Anderson R, Heath-Chiozzi M. Steady-state pharmacokinetic interactions between ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), and nelfinavir active metabolite M8 (AG1402). 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#42265.
58. Havlir DV, Riddler S, Squires K, Winslow D, Kerr B, Nguyen BY et al. Co-administration of indinavir (IDV) and nelfinavir (NFV) in a twice daily regimen: preliminary safety, pharmacokinetic and anti-viral activity results. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#393.
59. Saah A, Riddler S, Havlir DV, Squires K, Anderson R, Kerr B et al. Co-administration of indinavir and nelfinavir: Pharmacokinetics, tolerability, anti-viral activity, and preliminary viral resistance. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#22352.
60. Merry C, Barry MG, Mulcahy F, Halifax KL, Back DJ. Saquinavir pharmacokinetics alone or in combination with nelfinavir in HIV infected patients. *AIDS* 1997; 11:F117-20.
61. Posniak A. Study of protease inhibitors in combination in Europe (SPICE). 6th European Conference on

- Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg, Germany; 1997. Abst#209.
62. Hoetelmans RMW, Reijers MHE, Wit FW, Ten Kate RW, Weigel HM, Frissen PHJ et al. Saquinavir (SQV) pharmacokinetics in combination with nelfinavir (NFV) in the ADAM Study. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Hamburg, Germany; 1997. Abst#255.
63. Kravcik S, Farnsworth A, Patick A, Duncan I, Hawley-Foss N, Anderson R et al. Long term follow-up of combination protease inhibitor therapy with Nelfinavir and Saquinavir (soft gel) in HIV infection. 5th Conf Retrov Opp Infect. Chicago; 1998. Abst#394c.
64. Farthing C, Norris D, Slater L, Pierone G, Siemon-Hryczyk P, Pilson R et al. Fortovase® (SQV) soft gel capsule BID regimens in combination with 2 nucleosides or nelfinavir plus 1 nucleoside in HIV-1 infected patients. 38th ICAAC. San Diego, California; 1998. Abst#1-105.
65. Reiser M, Salzberger B, Stiepel A, Ivette A, Hoetelmans R, Fatkenheuer G. Virological efficacy and drug levels of nelfinavir plus saquinavir as salvage therapy in HIV-infected patients refractory to standard triple therapy. 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#22338.
66. Sato H, Chintani M, Fukazawa T, Terashima K, Mimoto T, Hayashi H et al. Altered pharmacokinetics of KNI-272 when co-administered with other protease inhibitors. 6th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-infection. Hamburg; 1997. Abst#334.
67. Sato H, Shintani MS, Mimoto TM, Terashima KT, Hayashi HH, Mitsuda HM. In vitro antiviral activity and pharmacokinetic (PK) profiles of KNI 272 when combined with other protease inhibitors (PIs). 12th World AIDS Conference. Geneva; 1998. Abst#12339.