

SAQUINAVIR

FARMACOCINÉTICA

Absorción: No se ha evaluado la biodisponibilidad absoluta de saquinavir cuando se administró como FORTOVASE® (saquinavir 200mg). En pacientes infectados por VIH que han recibido dosis múltiples de FORTOVASE® (400–1,200 mg cada 8 horas) se observó un incremento mayor al proporcional a la dosis, en las concentraciones plasmáticas de saquinavir. Después de la administración de dosis múltiples de FORTOVASE® (1,200 mg cada 8 horas) a pacientes infectados por VIH, el promedio del área bajo la curva de concentración plasmática en el estado estable versus el tiempo, durante un intervalo de dosificación determinado estuvo entre 3,485 y 7,249 ng/h/ml, en comparación a 866 ng/h/ml posterior a la administración de dosis múltiples de 600 g cada 8 horas de INVIRASE® (saquinavir mesilato 500mg). La farmacocinética de saquinavir es estable durante el tratamiento a largo plazo.

Los valores de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) y del área bajo la curva (AUC) en estado estable en pacientes infectados con VIH que recibieron 1,200 mg cada 8 horas de FORTOVASE®, fueron aproximadamente el doble de elevadas que aquellas encontradas en individuos sanos que recibieron el mismo esquema de dosificación.

Se desconoce el efecto de la mala absorción o la diarrea crónica sobre la absorción de FORTOVASE®. Sin embargo, en el caso de INVIRASE® no se han demostrado diferencias en la absorción gastrointestinal entre pacientes VIH positivos con y sin diarrea leve a moderada.

Saquinavir es un sustrato para el transportador de multifármacos MDR1 (glucoproteína-P, gp-p).

Efecto del alimento sobre la absorción oral: El promedio del área bajo la curva (AUC) a las 12 horas, posterior a la administración de una dosis oral única de 800 mg de FORTOVASE® en voluntarios sanos (n = 12), se incrementó desde 167 ng/h/ml, en condiciones de ayuno, hasta 1,120 ng/h/ml cuando se administró saquinavir después de un desayuno abundante (45 g de proteínas, 76 g de carbohidratos, 55 g de grasas; 961 kcal). Se ha demostrado que el

efecto del alimento sobre la absorción de INVIRASE® (saquinavir mesilato 500mg) persiste hasta por 2 horas.

El promedio del área bajo la curva (AUC) a las 12 horas, posterior a la administración de una dosis oral única de 1,200 mg de FORTOVASE® (saquinavir 200 mg) en voluntarios sanos (n = 12) se incrementó desde 952 ng/h/ml, después de una comida ligera (21 g de proteínas, 50 g de carbohidratos, 28 g de grasas; 524 kcal), hasta 1,388 ng/h/ml cuando se administró FORTOVASE® después de un desayuno abundante (45 g de proteínas, 75 g de carbohidratos, 55 g de grasas; 961 kcal).

Distribución: Saquinavir se distribuye ampliamente en los tejidos. El promedio del volumen de distribución en estado estable después de la administración intravenosa fue de 700 l. Saquinavir muestra un elevado grado de unión a las proteínas (aproximadamente 97%), que es independiente de la concentración hasta 30 mg/ml.

En los pacientes tratados con INVIRASE® (saquinavir mesilato 500 mg), las concentraciones de saquinavir en el líquido cefalorraquídeo fueron insignificantes en comparación a las concentraciones encontradas en plasma.

Metabolismo y eliminación: Los estudios in vitro que han utilizado microsomas de hígado humano, han demostrado que el metabolismo de saquinavir está mediado por el citocromo P-450 con la isoenzima específica, CYP3A4, responsable de más del 90% del metabolismo hepático. Esta isoenzima es responsable de la conversión del fármaco hacia una gama de derivados inactivos mono y di-hidroxilados. En los estudios de balance de masa posteriores a la administración oral de saquinavir etiquetado con ¹⁴C, se demostró que la principal vía de eliminación fue la fecal (88%, siendo excretado únicamente el 1% con la orina). La diferencia en el porcentaje del fármaco inalterado circulante en plasma, en comparación a la radiactividad total entre la administración de saquinavir-¹⁴C por vía intravenosa (66%) y oral (13%), indica que saquinavir se somete a un extenso metabolismo de primer paso. Esto es confirmado por la depuración sistémica de 1.14 l/h/kg que es altamente independiente de la dosis, observada después de la administración intravenosa.

El promedio del tiempo de residencia de saquinavir fue de 7 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: No se han realizado investigaciones farmacocinéticas de FORTOVASE® (saquinavir 200 mg) en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Efecto del sexo, raza y edad: No se observaron efectos del sexo sobre la farmacocinética de FORTOVASE® (saquinavir 200 mg) en dosis de 1,200 mg, en voluntarios sanos.

FARMACODINAMIA

Actividad antiviral in vitro:

A diferencia de los análogos de los nucleósidos (zidovudina, etc.), saquinavir actúa directamente sobre su enzima blanco viral. No requiere de activación metabólica. Esto amplifica su potencial efectividad hacia las células restantes. Saquinavir es activo en concentraciones nanomolares en líneas linfoblastoides y monocíticas y en cultivos primarios de linfocitos y monocitos infectados con cepas de laboratorio o aislamientos clínicos del VIH-1. Los experimentos en cultivos de células muestran que saquinavir produce un efecto aditivo a la acción sinérgica antiviral contra el VIH-1 en una combinación doble y triple con varios inhibidores de la transcriptasa reversa (incluyendo zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina, stavudina y nevirapina) sin intensificar la citotoxicidad.

MECANISMO DE ACCIÓN

La proteinasa del VIH realiza fraccionamientos específicos de las proteínas virales precursoras en las células infectadas, como un paso esencial en la creación de partículas infecciosas virales completamente formadas. Estas proteínas precursoras contienen un sitio de fragmentación que es reconocido únicamente por el VIH y está relacionado estrechamente con las proteasas virales. Saquinavir ha sido diseñado con una estructura semejante a péptidos, que mimetiza dichos sitios de fragmentación. Como resultado, saquinavir se coloca estrechamente en los sitios activos de la proteasa del VIH-1 y VIH-2, actuando in vitro como un inhibidor selectivo y reversible, teniendo una afinidad cercana a 50,000 veces, por las proteasas humanas.

BIBLIOGRAFIA

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/35219.htm

http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/42029.htm