



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

FOSAMPRENAVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales sistémicos, inhibidor de la proteasa.
Código ATC: J05AE07.

3.1. Farmacodinamia

Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir.

La actividad antiviral *in vitro* observada con fosamprenavir se debe a la presencia de cantidades traza de amprenavir.

Amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1, se une al sitio activo de la proteasa del VIH-1 y, por tanto, previene el procesado de las poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol, lo que da lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas.

La actividad antiviral *in vitro* de amprenavir fue evaluada frente a VIH-1 IIB en líneas de células linfoblásticas infectadas tanto aguda como crónicamente (MT-4, CEM-CCRF, H9) y en linfocitos de sangre periférica. La concentración inhibitoria al 50 % (CI50) de amprenavir osciló de 0,012 a 0,08 μM en células con infección aguda y fue de 0,41 μM en células con infección crónica (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). La relación entre la actividad anti-VIH-1 *in vitro* de amprenavir y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos no se ha establecido.

3.2. Farmacocinética

Tras la administración por vía oral, fosamprenavir es hidrolizado rápidamente y casi por completo, a amprenavir y fosfato inorgánico antes de alcanzar la circulación sistémica. La conversión de fosamprenavir en amprenavir parece tener lugar principalmente en el epitelio intestinal.

Las formulaciones de fosamprenavir en comprimidos y suspensión oral, administradas ambas en ayunas, proporcionaron valores equivalentes del AUC_{∞} de amprenavir en plasma, y la suspensión oral proporcionó una $\text{C}_{\text{máx}}$ de amprenavir en plasma un 14% mayor que la obtenida con el comprimido.

Absorción

Después de administrar una dosis única de fosamprenavir, las concentraciones plasmáticas máximas de amprenavir se observaron a las 2 horas aproximadamente tras la administración. Los valores del AUC de fosamprenavir son, en general, menos de un 1 % respecto de los observados para amprenavir.

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de fosamprenavir en humanos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tras la administración por vía oral de dosis múltiples equivalentes de fosamprenavir y amprenavir, se observaron valores de AUC de amprenavir comparables; sin embargo, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ fueron aproximadamente un 30% más bajos y los valores de $C_{m\acute{i}n}$ aproximadamente un 28% más altos con fosamprenavir.

La administración conjunta de ritonavir y fosamprenavir aumenta el AUC plasmática de amprenavir aproximadamente 2 veces y la $C_{t,ss}$ plasmática de 4 a 6 veces, en comparación con los valores que se obtienen cuando fosamprenavir se administra solo.

Tras la administración oral de dosis múltiples de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día, amprenavir fue rápidamente absorbido con una media geométrica (IC del 95%) de la concentración plasmática máxima en fase de equilibrio de amprenavir ($C_{m\acute{a}x}$) de 6,08 (5,38 - 6,86) $\mu\text{g/mL}$ que tuvo lugar aproximadamente 1,5 (0,75 - 5,0) horas después de la administración ($t_{m\acute{a}x}$).

La concentración plasmática mínima ($C_{m\acute{i}n}$) media en estado de equilibrio de amprenavir fue de 2,12 (1,77 - 2,54) $\mu\text{g/mL}$ y el $AUC_{0-\tau}$ fue de 39,6 (34,5 - 45,3) $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$.

La administración de la formulación en comprimido de fosamprenavir en el estado postprandial (comida estandarizada rica en grasa: 967 kcal, 67 gramos de grasa, 33 gramos de proteína, 58 gramos de hidratos de carbono) no alteró la farmacocinética plasmática de amprenavir ($C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$ o $AUC_{0-\infty}$), en comparación con la administración de esta formulación en ayunas. Los comprimidos de amprenavir se pueden tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

La administración de amprenavir con jugo de toronja no se ha relacionado con cambios clínicamente significativos en la farmacocinética plasmática de amprenavir.

Distribución.

El volumen de distribución aparente de amprenavir tras la administración de fosamprenavir es aproximadamente 430 litros (6 L/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg), lo cual es indicativo de un volumen de distribución, con una libre penetración de amprenavir en los tejidos fuera de la circulación sistémica. Este valor disminuye un 40% aproximadamente cuando fosamprenavir se administra con ritonavir, muy probablemente debido al aumento de la biodisponibilidad de amprenavir.

La unión a proteínas plasmáticas de amprenavir es aproximadamente del 90%. El amprenavir se une a la glicoproteína ácida alfa 1 (GAA) y a la albúmina, pero con mayor afinidad por la GAA. Se ha demostrado que las concentraciones de GAA disminuyen durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este cambio disminuirá la concentración total de principio activo en plasma, aunque es probable que la cantidad de amprenavir sin unir, que es la fracción activa, permanezca inalterada.

La penetración de fosamprenavir en el líquido cefalorraquídeo es despreciable, en humanos.

Amprenavir parece penetrar en el semen, siendo las concentraciones en semen más bajas que las concentraciones plasmáticas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Biotransformación

Fosamprenavir es rápida y casi completamente hidrolizado en amprenavir y fosfato inorgánico ya que se absorbe en el epitelio intestinal cuando se administra por vía oral. El amprenavir se metaboliza principalmente en el hígado, excretándose menos del 1% inalterado en la orina. La principal vía metabólica tiene lugar mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450. El ritonavir inhibe el metabolismo de amprenavir vía inhibición de la CYP3A4, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Además, el amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4, aunque en menor grado que el ritonavir. Por consiguiente, los medicamentos que son inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 deben utilizarse con precaución cuando se administren concurrentemente con fosamprenavir más ritonavir.

Eliminación

Tras la administración de fosamprenavir, la vida media de amprenavir es de 7,7 horas. Cuando fosamprenavir se administra junto con ritonavir, la vida media de amprenavir aumenta a 15 - 23 horas.

La principal vía de eliminación de amprenavir es el metabolismo hepático, excretándose menos del 1% inalterado en la orina y sin detectarse amprenavir en heces. Tras la administración de una dosis de amprenavir aproximadamente el 14% de los metabolitos aparecen en orina y en torno a un 75% en las heces.

Insuficiencia renal

No se han estudiado específicamente los pacientes con insuficiencia renal. Menos del 1% de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta inalterada en orina. El aclaramiento renal de ritonavir es también despreciable; por consiguiente, la influencia de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir y ritonavir debería ser mínima.

Insuficiencia hepática

La principal vía de eliminación de amprenavir y ritonavir es el metabolismo hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh: 5 - 6) tras la administración de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con una dosis de 100 mg de ritonavir administrada únicamente una vez al día, se observaron unos valores de $C_{m\acute{a}x}$ de amprenavir en plasma ligeramente superiores (17%), valores de AUC(0 - 12) de amprenavir en plasma ligeramente superiores (22%), valores similares de C_{12h} de amprenavir total en plasma y valores plasmáticos de C_{12h} de amprenavir libre aproximadamente un 117% más elevados, en comparación con los datos en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis estándar de fosamprenavir /ritonavir de 700 mg/100 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh: 7 - 9), tras la administración de una dosis reducida de 450 mg de fosamprenavir dos veces al día con una dosis de 100 mg de ritonavir administrada únicamente una vez al día, es previsible que se obtengan valores similares de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (0 - 12) de amprenavir en plasma, pero valores de C_{12h} de amprenavir total en plasma aproximadamente un 35% más bajos y unos valores de C_{12h} de amprenavir libre aproximadamente un 88% más elevados, en comparación con los datos en pacientes con función hepática normal





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

que reciben la dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir de 700 mg/100 mg dos veces al día. Las exposiciones previstas se basan en la extrapolación de los datos observados tras la administración de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh : 10 - 13), una dosis reducida de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día, en combinación con 100 mg de ritonavir a una frecuencia posológica inferior de una vez al día proporciona una reducción del 19% de la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de amprenavir, del 23% del AUC(0 - 12), y del 38% en los valores de C_{12h} , manteniéndose similares los valores de C_{12h} de amprenavir plasmático no unido a proteínas, en comparación con los alcanzados en pacientes con la función hepática normal, que reciben la dosis estándar de fosamprenavir con ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. A pesar de reducir la frecuencia posológica de ritonavir, los pacientes con insuficiencia hepática grave tuvieron un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ de ritonavir del 64%, del 40% en el AUC (0 - 24) de ritonavir y del 38% de la C_{12h} de ritonavir, respecto a las alcanzadas en pacientes con función hepática normal, que reciben la dosis estándar de fosamprenavir con ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

Fosamprenavir con ritonavir fue en general bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave y el perfil de acontecimientos adversos y los resultados de las pruebas analíticas fueron similares a los obtenidos en ensayos previos realizados en pacientes infectados por el VIH-1 con función hepática normal.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en combinación con ritonavir en pacientes mayores de 65 años.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

En un ensayo clínico cuyo objetivo era evaluar la farmacocinética de fosamprenavir en pacientes pediátricos, ocho pacientes entre 12 y 18 años recibieron la dosis estándar en adultos, es decir, 700 mg de fosamprenavir comprimidos dos veces al día (con 100 mg de ritonavir dos veces al día). Los pacientes entre 12 y 18 años mostraron unos valores plasmáticos de AUC (0 - 24) de amprenavir, $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ fueron respectivamente un 20%, un 23% y un 20% menores que los obtenidos en una población adulta histórica con el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. Los niños entre 6 y 11 años (n=9) que recibieron fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dos veces al día mostraron unos valores de AUC (0 - 24) un 26% mayor y de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ similares, en comparación con los valores obtenidos en una población adulta histórica que había recibido el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

El ensayo APV20002 es un ensayo abierto, Fase II de 48 semanas, diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de fosamprenavir con y sin ritonavir en pacientes pediátricos de 4 semanas a < 2 años. Los resultados obtenidos en un subgrupo de cinco pacientes pediátricos de 6 a < 24 meses a los que se les administró fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg dos veces al día, mostró que a pesar de que este régimen posológico supone un incremento de aproximadamente 5 veces las dosis de fosamprenavir/ritonavir calculadas en función





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

del peso corporal (mg/kg), los valores plasmáticos de AUC (0-t) de amprenavir, $C_{m\acute{a}x}$ y C_t fueron respectivamente un 48%, un 26% y un 29% menores que los obtenidos en una población adulta histórica con el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. No se pueden hacer recomendaciones de dosis en niños menores de 2 años y no se recomienda el uso de fosamprenavir/ritonavir en esta población de pacientes.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La toxicidad de fosamprenavir fue similar a la de amprenavir y tuvo lugar cuando los niveles de exposición plasmática de amprenavir estaban por debajo de la exposición en humanos, después de un tratamiento con fosamprenavir en combinación con ritonavir a la dosis recomendada.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y perros adultos, la administración de fosamprenavir produjo trastornos gastrointestinales (salivación, vómitos y heces entre blandas y líquidas) y alteraciones hepáticas (aumento en el peso del hígado, aumento de la actividad de las enzimas hepáticas en suero y cambios microscópicos, incluyendo necrosis del hepatocito). En los estudios llevados a cabo en animales jóvenes, no se ha observado un agravamiento de la toxicidad en comparación con los animales adultos, sin embargo, los datos indicaron una relación dosis-respuesta más pronunciada.

En estudios de toxicidad reproductiva con fosamprenavir en ratas, la fertilidad en machos no se vio afectada, pero en las hembras grávidas se apreció una reducción de peso uterino, número de cuerpos lúteos y lugares de implantación uterina. En ratas y conejas preñadas no aparecieron efectos importantes sobre el desarrollo del embrión y del feto. No obstante, el número de abortos aumentó. En conejas, la exposición sistémica con la dosis más alta fue solamente 0,3 veces la exposición en humanos con la dosis clínica máxima y, por tanto, no se ha determinado totalmente la toxicidad de fosamprenavir en el desarrollo. En ratas expuestas a fosamprenavir, antes y después del nacimiento, se alteró el desarrollo funcional y físico y se redujo el crecimiento de las crías. Disminuyó la supervivencia de las crías. Además, se observó un descenso del número de sitios de implantación por camada y una prolongación de la gestación cuando las crías se aparearon tras alcanzar la madurez.

Fosamprenavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vivo* e *in vitro*.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con fosamprenavir en ratones, y ratas, hubo un incremento de adenomas y carcinomas hepatocelulares en ratones con niveles de exposición equivalentes a 0,1 - 0,3 veces los correspondientes en humanos cuando se administra 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día, e incremento de adenomas hepatocelulares y de adenomas de las células foliculares tiroideas en ratas con niveles de exposición equivalentes a 0,3 - 0,6 veces los correspondientes a humanos cuando se administra 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día. La relevancia en humanos de los hallazgos





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

hepatocelulares en roedores es incierta. Sin embargo, no hay evidencia en ensayos clínicos o en el uso post-comercialización que sugiera que estos hallazgos son clínicamente significativos. Estudios a dosis repetidas con fosamprenavir en ratas produjeron efectos concordantes con la inducción de enzimas hepáticas, lo que predispone a las ratas a neoplasias de tiroides. El desarrollo de tumores tiroideos se considera específico de la especie. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En ratas sólo hubo un incremento de hiperplasia de células intersticiales en machos a unos niveles de exposición equivalentes a 0,5 veces las correspondientes en humanos y un incremento de adenocarcinoma uterino endometrial en hembras a un nivel de exposición equivalente a 1,1 veces la correspondiente en humanos. La incidencia de hallazgos endometriales fue ligeramente superior a la de los controles simultáneos, pero dentro de los límites generales para ratas hembra. La relevancia de adenocarcinomas uterinos endometriales en humanos es incierta. Sin embargo, no hay evidencia en ensayos clínicos o en el uso post-comercialización que sugiera que estos hallazgos son clínicamente significativos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la infección causada por el VIH, en combinación con ritonavir a dosis bajas, y con otros agentes antirretrovirales.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Pacientes que inician la terapia

1400 mg de fosamprenavir + 200 mg de ritonavir en dosis única diaria o dividida cada 12 horas, vía oral.

Pacientes pretratados

700 mg de fosamprenavir + 100 mg de ritonavir cada 12 horas, basándose en pruebas individuales de resistencia viral y antecedentes de tratamiento, vía oral.

Niños y adolescentes

A partir de 2 años y adolescentes con o sin tratamiento previo

Hasta los 35 kg de peso corporal: Fosamprenavir: 40 mg/Kg/día + ritonavir: 6 mg/kg/día, en dosis dividida cada 12 horas, vía oral.

A partir de los 36 kg de peso corporal: Fosamprenavir: 1400 mg/día + ritonavir: 200 mg/día, en dosis dividida cada 12 horas, vía oral.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh: 5 - 6), la dosis recomendada es de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día, con 100 mg de ritonavir una vez al día.

Insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh: 7 - 9), la dosis recomendada es de 450 mg de fosamprenavir dos veces al día, con 100 mg de ritonavir una vez al día.

Insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh: 10 - 15), se debe utilizar fosamprenavir con precaución y a una dosis reducida de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día, en combinación con 100 mg de ritonavir una vez al día. Como no es posible conseguir esta dosis de fosamprenavir utilizando la formulación en comprimidos, estos pacientes deberán ser tratados con la suspensión oral de fosamprenavir. En general, incluso con estos ajustes de dosis para adultos con insuficiencia hepática, algunos pacientes pueden presentar concentraciones de amprenavir y/o ritonavir en plasma superiores o inferiores a las previstas en pacientes con la función hepática normal, debido al aumento de la variabilidad interindividual, por ello se requiere una estrecha monitorización de la seguridad y la respuesta virológica.

Debido a que no se han realizado estudios en niños y adolescentes con insuficiencia hepática no se pueden hacer recomendaciones posológicas en estos grupos de edad.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en esta población de pacientes. Por tanto, no pueden hacerse recomendaciones en esta población de pacientes.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Niños mayores de 6 años

En niños que pesen al menos 39 kg y sean capaces de tragar los comprimidos enteros, se puede utilizar el mismo régimen posológico de fosamprenavir comprimidos recomendado en adultos de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Para niños que pesen menos de 39 kg se recomienda utilizar fosamprenavir suspensión oral, para así poder realizar una dosificación más precisa en base al peso corporal del niño.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Niños menores de 2 años

No se recomienda el uso de fosamprenavir con ritonavir en niños menores de 6 años debido a que no hay datos suficientes de la farmacocinética, seguridad y respuesta antiviral en este grupo de población.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir y no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan amprenavir.

Deberá informarse a todos los pacientes acerca de la importancia que tiene el cumplimiento del régimen posológico completo recomendado, los comprimidos de Fosamprenavir se administran por vía oral.

Los comprimidos de fosamprenavir pueden tomarse con o sin alimentos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, mareo, parestesia oral.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.

Frecuentes: Heces blandas, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea.

Poco frecuentes: Angioedema.

Raras: Síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Aumento del colesterol en sangre.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuentes: Aumento de los triglicéridos en sangre, aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la lipasa.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se recomienda la administración concomitante de fosamprenavir con halofantrina o lidocaína (vía sistémica).

No se recomienda el uso concomitante de fosamprenavir con inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil). La administración concomitante de fosamprenavir con dosis bajas de ritonavir y estos medicamentos puede provocar un considerable aumento en sus concentraciones y puedan dar lugar a reacciones adversas asociadas a los inhibidores PDE5, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo. Por lo tanto, la coadministración de fosamprenavir con dosis bajas de ritonavir con sildenafil, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, está contraindicada.

Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 75% cuando se administra con fosamprenavir con ritonavir. Puede ser necesario reducir aún más la dosis.

La coadministración de fosamprenavir, ritonavir y anticonceptivos orales puede aumentar el riesgo de elevación de las transaminasas hepáticas y niveles hormonales alterados. Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos no hormonales alternativos.

No se dispone de datos sobre la coadministración de fosamprenavir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos cuando se usan como terapia hormonal sustitutiva. No se ha establecido la eficacia y seguridad de estos tratamientos con fosamprenavir y ritonavir.

El uso conjunto de fosamprenavir con anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital) debe realizarse con precaución, debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amprenavir.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica cuando se coadministran medicamentos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina) con fosamprenavir.

Se debe realizar un seguimiento reforzado del "INR" ("International Normalised Ratio" o Cociente Internacional Normalizado cuando se administran warfarina u otros anticoagulantes orales junto con fosamprenavir.

No se recomienda el uso concomitante de fosamprenavir con ritonavir y glucocorticoides metabolizados por la CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal.

La administración concomitante de fosamprenavir con ritonavir, y un inhibidor de la proteasa del VHC como telaprevir o boceprevir puede conducir respectivamente a niveles subterapéuticos de ambos, fosamprenavir y telaprevir o boceprevir, respectivamente. Por ello, no se recomienda esta administración concomitante.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

No se ha establecido el uso de fosamprenavir en ancianos ni en pacientes con alteraciones renales.

No deberá administrarse el fosamprenavir con productos medicinales que sean inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4, especialmente combinado con ritonavir, ya que puede resultar una inhibición competitiva de los medicamentos con la consecuente aparición potencial de eventos adversos serios.

En pacientes con trastornos hepáticos y renales.

En pacientes alérgicos a las sulfonamidas, ya que la estructura química es similar a las sulfonamidas.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento con fosamprenavir o con cualquier otro tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y de que pueden tener infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinado es mayor el riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves potencialmente mortales.

8.2. Embarazo

No hay experiencia clínica con fosamprenavir en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos en ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de fosamprenavir en la fertilidad. En ratas, no hubo un efecto importante sobre la fertilidad o en el rendimiento reproductivo con fosamprenavir.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de fosamprenavir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil de reacciones adversas de fosamprenavir deberá ser tenido en cuenta cuando se considere la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a fosamprenavir, amprenavir, o ritonavir o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática severa o renal.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se tiene experiencia con sobredosis de fosamprenavir, se piensa que los síntomas serán las reacciones adversas más pronunciadas.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para detectar signos de toxicidad y se proporcionará un tratamiento estándar de apoyo en caso necesario.

No existe antídoto conocido para fosamprenavir.

Se desconoce si amprenavir se puede eliminar por diálisis peritoneal o hemodiálisis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2017



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

