



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

AMPRENAVIR

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiinfecciosos para uso sistémico. Antivirales sistémicos. Antivirales de acción directa. Inhibidores de la proteasa.

Código ATC: J05AE05.

3.1. Farmacodinamia

Amprenavir inhibe la proteasa aspártica del virus de la inmunodeficiencia humana responsable del SIDA. Esta enzima es clave en la fabricación de proteínas estructurales del virus y de las enzimas que controlan su replicación. La inhibición de la proteasa impide, por tanto, la replicación y proliferación del virus. Cuando se combina con inhibidores de la transcriptasa reversa como la zidovudina, lamivudina, didanosina, o abacavir, el amprenavir muestra un efecto sinérgico. Su actividad también es potenciada cuando se asocia a los inhibidores de la proteasa indinavir o ritonavir.

No se ha observado un aumento de la resistencia por parte de virus aislados en clínica de pacientes tratados con dosis de amprenavir de más de 2,4 g/día. El amprenavir induce mutaciones en los codones 46, 47, 50, 54, y 84 del RNA viral mientras que se necesitan al menos 2 o 3 mutaciones en los 46, 47, y 50 para producir una reducción de 10 veces en la sensibilidad del virus al fármaco. La mutación en el codón 50 reduce a la mitad la sensibilidad al amprenavir y otras mutaciones en los codones clave, van reduciendo progresivamente la susceptibilidad del virus al fármaco. Las cepas de HIV-1 que son resistentes al amprenavir muestran resistencia cruzada frente al ritonavir y al indinavir *in vitro*. El amprenavir es el único inhibidor de la proteasa que induce una mutación en el codón 50.

3.2. Farmacocinética

El amprenavir se administra por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 1 - 2 horas después de su administración oral. La solución oral de amprenavir y las cápsulas tienen una diferente biodisponibilidad y no se deben intercambiar entre sí. Los alimentos producen una reducción de la biodisponibilidad del amprenavir, aumentando el tiempo para llegar a la $C_{máx}$ a más del doble y disminuyendo las concentraciones plasmáticas máximas y la AUC en un 46% y 23%, respectivamente. Cuando se administra amprenavir a voluntarios sanos en ayunas, las

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

concentraciones plasmáticas del fármaco se mantienen por encima de IC90 para el HIV durante más de 18 horas.

Al administrarlo en ratas, el amprenavir se distribuyó ampliamente en los tejidos: se observaron concentraciones significativas del fármaco en el líquido cefalorraquídeo, lo que sugiere que el fármaco cruza la barrera hematoencefálica. Se une a las proteínas del plasma en un 90% y es metabolizado extensamente en el hígado por el sistema enzimático CYP3A4 del citocromo P450. Se han detectado 24 metabolitos, la mayoría de los cuales se excreta en las heces. Menos del 2% de la dosis administrada se elimina sin alterar por la orina. La vida media de eliminación es de 7- 9,5 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática requieren reajustes en la dosis debido a una reducción en el metabolismo del producto

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de amprenavir en roedores están en progreso. Amprenavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo* que incluye mutación inversa bacteriana (Ames), linfoma de ratón, micronúcleos de ratas y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

Los efectos de amprenavir en la fertilidad y el rendimiento reproductivo general se investigaron en ratas macho (tratados durante 28 días antes del apareamiento, en dosis que producen hasta el doble de la prevista exposición clínica basada en comparaciones del ABC) y ratas hembra (tratados durante 15 días antes del apareamiento hasta el día 17 de la gestación a dosis que producen hasta 2 veces la exposición clínica esperada). Amprenavir no deterioró el apareamiento o la fertilidad de ratas macho o hembra y no afectó el desarrollo y la maduración de los espermatozoides en las ratas tratadas. El comportamiento reproductivo de la generación F1 nacido de ratas hembra que recibieron amprenavir no era diferente de los animales de control.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes infectados por HIV en combinación con otros agentes antiretrovirales.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos y niños mayores de 13 años (con más 50 Kg de peso)

1200 mg cada 12 horas.

Niños entre 4 y 12 años (con menos de 50 Kg de peso)

15 mg/Kg de peso cada 8 horas o 20 mg/kg de peso cada 12 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Pacientes con trastornos hepáticos moderados

450 mg cada 2 horas.

Pacientes con trastornos hepáticos graves

300 mg cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima

2400 mg/día.

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

5.3. Modo de empleo o forma de administración

Se debe insistir a los pacientes sobre la importancia que cumplan el régimen de dosis completo recomendado.

Amprenavir se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos si se trata de comidas con un contenido en grasa normal. Sin embargo, se debe evitar tomar el amprenavir con comidas ricas en grasas, pues se disminuiría su absorción.

Si las cápsulas de amprenavir se utilizan en combinación con ritonavir en adultos, se recomiendan dosis reducidas de amprenavir (600 mg dos veces al día) y ritonavir (100 - 200 mg dos veces al día).

Cuando se incluye efavirenz en el tratamiento, se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas y las dosis deben ajustarse en consecuencia.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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 metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Síntomas de redistribución anormal de grasa.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal.

Raras: Parestesia oral/perioral.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema.

Raras: Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgia, miositis.

Raras: Rabdomiólisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Elevación de las transaminasas, hipertrigliceridemia, incremento de la amilasa, incremento de la creatina fosfoquinasa, hiperbilirrubinemia e hiperglicemia.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a 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: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Amprenavir se metaboliza principalmente en el hígado mediante la enzima CYP3A4. Por tanto, los fármacos que también poseen esta ruta metabólica o modifican la actividad de la CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética de amprenavir. Análogamente, amprenavir también puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que compartan esta vía metabólica.

Es recomendable no tomar antiácidos al mismo tiempo que amprenavir. Se recomienda espaciar la administración de antiácidos y amprenavir al menos una hora. Amprenavir puede hacer que aumente la concentración en suero de alprazolam, triazolam, midazolam, clorazepam, diazepam y flurazepam, teniendo como consecuencia el aumento de la sedación.

Las concentraciones en suero de diltiazem, nicardipina, nifedipina o nimodipina pueden verse aumentadas por acción de amprenavir, lo cual podría incrementar la actividad y toxicidad de estos fármacos.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

La administración conjunta de amprenavir con sildenafil puede aumentar notablemente las concentraciones plasmáticas de sildenafil y puede provocar reacciones adversas relacionadas con sildenafil.

Amprenavir puede aumentar las concentraciones en suero de atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina, incrementando potencialmente su toxicidad.

Se debe controlar cuidadosamente a aquellos individuos sometidos a tratamientos de desintoxicación dado que la administración conjunta de amprenavir y derivados opiáceos puede dar lugar a una interacción importante.

Se puede reducir el efecto de los anticonceptivos hormonales por la posible aparición de interacciones con amprenavir. Dado que la eficacia de los anticonceptivos hormonales puede verse reducida, se recomienda a las mujeres en edad fértil el uso adicional o alternativo de métodos anticonceptivos fiables.

Los pacientes tratados con amprenavir no deben tomar concomitantemente productos que contengan Hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), ya que esto podría provocar una reducción de la concentración plasmática de amprenavir.

La solución oral de amprenavir contiene propilenglicol, el cual es principalmente metabolizado por la enzima alcohol deshidrogenasa. Por lo tanto, no se debe administrar junto con disulfiram o con otros medicamentos que reduzcan el metabolismo del alcohol (por ejemplo metronidazol) o con preparaciones que contengan alcohol (por ejemplo la solución oral de ritonavir) o propilenglicol.

Amprenavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otras sustancias entre las que se incluyen: clozapina, carbamazepina, cimetidina, dapsona, itraconazol y loratadina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Cuando el Amprenavir es utilizado en adultos en combinación con ritonavir, se recomienda reducir la dosis de amprenavir a 600 mg cada 12 horas y ritonavir 100 mg cada 12 horas.

No deberá administrarse el amprenavir con productos medicinales que sean sustrato del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y que además posean una estrecha ventana terapéutica. La coadministración puede resultar en una inhibición competitiva de los medicamentos y crear un potencial para la aparición de eventos adversos serios o comprometedores de la vida tales como arritmias cardíacas (terfenadina, astemizol, cisapride), sedación prolongada o depresión respiratoria (triazolan, midazolam) o vaso espasmo periférico o isquemia (derivados del ergot).

En pacientes hemofílicos que reciben amprenavir existe la posibilidad de que ocurra aumento en las hemorragias.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Pacientes con trastornos hepáticos

No se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo amprenavir, eviten el riesgo de transmisión del VIH a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se debe continuar tomando precauciones adecuadas.

Dada la posibilidad de aparición de interacciones metabólicas con amprenavir, puede reducirse la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se aconseja la utilización de métodos anticonceptivos de barrera fiables en mujeres en edad fértil.

En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa, se han comunicado casos de diabetes mellitus de nueva aparición, hiperglicemia o exacerbaciones de diabetes mellitus existente.

Debe evitarse la administración simultánea de amprenavir solución oral con disulfiram o con otros medicamentos que reduzcan el metabolismo del alcohol (por ejemplo, metronidazol), o con preparaciones que contengan alcohol (por ejemplo, la solución oral de ritonavir).

8.2. Embarazo

No se ha determinado el uso seguro de amprenavir en el embarazo humano.

Este fármaco sólo deberá ser utilizado durante el embarazo tras un cuidadoso estudio de los posibles beneficios frente al riesgo potencial para el feto.

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 madres que están siendo tratadas con amprenavir no amamenten a sus hijos. Además, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos 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 hay evidencia de infertilidad en estudios de toxicidad en animales. Hay datos clínicos limitados en humanos; no se observaron efectos negativos del amprenavir sobre la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a amprenavir o a cualquier componente de la fórmula.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Evitar el uso concomitante con rifampicina, hypericum perforatum (Hierba de San Juan), disulfiran y metronidazol.

Pacientes con fallo renal o hepático.

Niños menores de 4 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Si tiene lugar una sobredosis se debe controlar al paciente para detectar signos de toxicidad.

10.2. Tratamiento

Proporcionar un tratamiento estándar de apoyo, si es necesario.

Control y tratamiento de las alteraciones ácido-base.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

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.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2022