

INHIBIDORS DE LA PROTEASA (IP)

Són indicats per tractar la infecció originada pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), que causa la síndrome de la immunodeficiència adquirida (SIDA). Inhibeixen específicament i competitivament la proteasa del VIH-1 i del VIH-2, que és un enzim necessari per a la replicació del virus en la darrera fase de la formació de nous virions, per tant, produeixen una disminució de la càrrega viral i un augment en el nombre de CD4.

La seva incorporació, a partir del 1996, ha permès utilitzar una teràpia combinada amb els inhibidors de la transcriptasa

inversa (anàlegs i no anàlegs de nucleòsids), amb la qual cosa s'ha aconseguit una inhibició simultània de dos enzims claus en el cicle biològic del virus i s'ha obtingut una reducció de la morbiditat i mortalitat.

Els inhibidors de proteasa comercialitzats en el mercat espanyol són: l'indinavir, el ritonavir, el saquinavir (fitxa farmacològica 1 de març de 1998), el nelfinavir (fitxa farmacològica 3 de juny de 1999), l'amprenavir i el lopinavir/ritonavir. L'amprenavir es presenta en aquesta fitxa i el lopinavir/ritonavir es presentarà en la fitxa 10.

Amprenavir

Agenerase® Càpsules de 50 mg i 100 mg.
Solució oral 15 mg/ml fl. 240 ml.

L'amprenavir és un inhibidor competitiu de la proteasa del VIH. Bloqueja la capacitat de la proteasa viral per escindir les proteïnes precursors necessàries per a la replicació viral. L'amprenavir està indicat per al tractament d'adults i nens majors de 4 anys infectats pel VIH-1, prèviament tractats amb inhibidors de la proteasa (IP), en combinació amb altres agents antiretrovirals. En pacients no tractats prèviament amb IP, l'amprenavir és menys eficaç que l'indinavir.

Posologia

Advertència: La biodisponibilitat de l'amprenavir de la solució oral d'amprenavir és el 14 % inferior a la biodisponibilitat de les càpsules; per tant, les càpsules i la solució oral no són intercanviables mil·ligram a mil·ligram.

Adults: 1.200 mg dues vegades al dia en combinació amb altres agents antiretrovirals. Si s'utilitza en combinació amb ritonavir, es recomanen dosis reduïdes d'amprenavir (600 mg/12 h) i ritonavir (100-200 mg/12 h). També cal ajustar la dosi en associació amb efavirenz.

Nens (4 a 12 anys) i pacients de menys de 50 kg de pes: 20 mg/kg dues vegades al dia, en combinació amb altres agents antiretrovirals, sense excedir una dosi total diària de 2.400 mg.

Pacients a partir de 4 anys incapaços d'empassar les càpsules: dosi recomanada de solució oral de 17 mg (1,1 ml)/kg tres vegades al dia, en combinació amb altres antiretrovirals, sense excedir una dosi total diària de 2.800 mg.

Nens menors de 4 anys: no es recomana l'ús d'amprenavir.

Insuficiència hepàtica: cal reduir la dosi d'amprenavir a 450 mg/12 h en pacients amb alteració hepàtica i a 300 mg/12 h en adults amb alteració hepàtica greu. No es poden fer recomanacions de dosis en nens amb alteració hepàtica.

Amprenavir s'administra per via oral i es pot prendre amb aliments o sense.

Farmacocinètica

Presenta una bona i ràpida absorció per via oral. Encara que la presència d'aliments afecta el grau i la velocitat d'absorció, la concentració mínima a l'estat estacionari no es veu afectada. Es metabolitza a nivell hepàtic per la via del citocrom P-450 (isoenzim CYP3A4); per tant, la farmacocinètica d'amprenavir pot ser alterada per altres fàrmacs amb la mateixa via metabòlica i a la inversa.

Amprenavir s'excreta fonamentalment en femta (75 %) i minoritàriament en orina.

Precaucions

La solució oral d'amprenavir conté una gran quantitat de l'excipient propilenglicol, per tant, està contraindicada en nens menors de 4 anys, dones embarassades, pacients amb deteriorament renal o hepàtic i pacients tractats amb disulfiram o metronidazol.

Cal interrompre el tractament amb la solució oral d'amprenavir tan aviat com els pacients siguin capaços d'empassar les càpsules.

L'amprenavir conté vitamina E (36 UI/càpsula de 50 mg), per tant, no cal administrar suplement addicional de vitamina E. En base als coneixements farmacodinàmics actuals, cal administrar amprenavir amb, almenys, dos antiretrovirals més.

Reaccions adverses

Les reaccions adverses que es consideren relacionades amb l'ús d'amprenavir són símptomes gastrointestinals, erupció i parestèsies orals/periorals. La major part són de caràcter lleu o moderat, d'aparició precoç i, rarament, limitants del tractament.

L'amprenavir, com tots els IP, s'associa, en alguns pacients, amb lipodistròfia (redistribució del greix corporal) i amb anomalies metabòliques com hipertrigliceridèmia, hipercolesterolèmia, resistència a la insulina i hiperglicèmia.

S'han comunicat casos d'increment d'hemorràgia en pacients hemofílics tipus A i B tractats amb IP, per tant, caldrà informar a aquests pacients de l'increment del risc d'hemorràgia.

Interaccions amb altres fàrmacs

L'administració simultània amb *cisaprida*, *pimozida*, *triazolam*, *diazepam*, *midazolam*, *flurazepam*, *ergotamina*, *dihidroergotamina* i *astemizol* pot originar una inhibició competitiva del metabolisme d'aquests productes i provocar reaccions adverses greus amb risc per a la vida.

Amprenavir no es pot administrar amb rifampicina.

Cal tenir precaució especial en l'administració conjunta amb:

- *Antiàcids*: es recomana espaiar l'administració almenys una hora.

- *Hipèric*: productes amb l'herba de Sant Joan (*hypericum perforatum*) poden ocasionar una pèrdua de l'efecte terapèutic d'amprenavir i el desenvolupament de resistències.
- *Metadona i derivats opiacis*: fins que no es disposin d'estudis, cal controlar els pacients sotmesos a tractaments de desintoxicació ja que l'administració conjunta amb derivats opiacis pot ocasionar síndrome d'abstinència.
- *Alcohol i inhibidors del metabolisme de l'alcohol*: la solució oral no s'ha d'administrar amb disulfiram o medicaments que disminueixen el metabolisme de l'alcohol (per exemple, metronidazol) o amb preparacions amb alcohol (per exemple, la solució oral de ritonavir) o propilenglicol.

Conservació

Cal emmagatzemar el fàrmac en l'envàs original i a temperatura ambient protegit de la llum i de la humitat.

R. Aguilar, N. Quer

Servei de Farmàcia

Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta

Bibliografia

- ¹ Fitxa tècnica Agenerase®. Lab. Glaxo-Wellcome.
- ² "Información práctica sobre la administración de antiretrovirales", (actualització 23/05/99), Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca). www.hsd.es (consulta: 19/12/02).
- ³ Drugdex® System. Drug Evaluations. Micromedex® Healthcare Series Vol. 115 (expira 03/2003).