

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INVIRASE 500 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 500 mg de saquinavir en forma de mesilato de saquinavir.

Excipiente con efecto conocido: 38,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color naranja claro a naranja grisáceo o parduzco, de forma oval cilíndrica biconvexa con la marca "SQV 500" en un lado y "ROCHE" en el otro.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Invirase está indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. Invirase sólo debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales (ver sección 4.2).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La terapia con Invirase debe iniciarla un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

#### *En combinación con ritonavir*

La dosis recomendada de Invirase es de 1000 mg de Invirase (2 comprimidos recubiertos con película de 500 mg), dos veces al día, con 100 mg de ritonavir, dos veces al día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. En pacientes naïve que inicien el tratamiento con Invirase/ritonavir, la dosis inicial recomendada de Invirase es de 500 mg (1 x 500 mg comprimidos recubiertos con película) dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros fármacos antirretrovirales durante los 7 primeros días del tratamiento. Después de 7 días, la dosis recomendada de Invirase es de 1000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Sin embargo, en los pacientes que cambien directamente, sin periodo de lavado, procedentes de un tratamiento con otro inhibidor de la proteasa administrado con ritonavir o de un tratamiento basado en un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, excepto rilpivirina (ver sección 4.5), se debe iniciar y continuar con la dosis estándar recomendada de Invirase de 1000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

#### ***Insuficiencia renal:***

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

### ***Insuficiencia hepática:***

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática leve. En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población. Inivrase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada (ver secciones 4.3 y 4.4).

### ***Población pediátrica:***

No se ha establecido la seguridad y actividad de saquinavir potenciado con ritonavir en pacientes de menos de 2 años de edad infectados por VIH. No se han podido establecer recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores que sean eficaces y que estén por debajo del umbral en cuestión para la prolongación del intervalo QT y PR.

### ***Adultos mayores de 60 años***

La experiencia con Inivrase en adultos mayores de 60 años es limitada.

### **Forma de administración**

Los comprimidos recubiertos con película de Inivrase se deben tragar enteros y tomar al mismo tiempo que ritonavir, con o después de la comida (ver sección 5.2).

## **4.3 Contraindicaciones**

Inivrase está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- enfermedad hepática descompensada (ver sección 4.4)
- **prolongación del QT congénita o adquirida confirmada**
- **alteraciones electrolíticas, particularmente hipopotasemia no corregida**
- **bradicardia clínicamente relevante**
- **insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida**
- **antecedentes de arritmias sintomáticas**
- **tratamiento** concomitante con cualquiera de los siguientes fármacos, los cuales pueden interactuar dando lugar a efectos adversos potencialmente mortales (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8):
  - **fármacos que prolongan el intervalo QT y/o PR (ver secciones 4.4 y 4.5)**
  - midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.5 para precauciones para la administración de midazolam por vía parenteral), triazolam (riesgo de sedación prolongada o incrementada, depresión respiratoria)
  - simvastatina, lovastatina (mayor riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis)
  - alcaloides del cornezuelo de centeno (p.ej. ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, y metilergonovina) (riesgo de toxicidad aguda del cornezuelo de centeno)
  - rifampicina (riesgo de toxicidad hepatocelular grave) (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8)
  - quetiapina (riesgo de coma, ver sección 4.5)
  - lurasidona (riesgo de reacciones graves y/o potencialmente mortales, ver sección 4.5).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

***Consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Inivrase:*** Inivrase no se puede tomar como único inhibidor de la proteasa. Inivrase se debe administrar únicamente en combinación con ritonavir (ver sección 4.2). No se recomienda el uso de Inivrase en combinación con cobicistat ya que no se han establecido las dosis recomendadas para ésta combinación.

Los pacientes deben ser informados de que saquinavir no cura la infección por el VIH y que, por tanto, pueden continuar contrayendo enfermedades asociadas a la infección por el VIH avanzada, incluyendo las infecciones oportunistas. 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.

Asimismo, se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas asociadas a la medicación administrada de forma conjunta.

***Anomalías cardíacas de conducción y repolarización:***

Se han observado prolongaciones de los intervalos QT y PR dependientes de la dosis en voluntarios sanos que recibieron Invirase potenciado con ritonavir (ver sección 5.1). **Por lo tanto, el uso concomitante de Invirase potenciado con ritonavir con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o PR está contraindicado (ver sección 4.3).**

Debido a que la magnitud de la prolongación del QT y del PR aumenta cuando aumentan las concentraciones de saquinavir, no debe excederse la dosis recomendada de Invirase potenciado con ritonavir. No se ha estudiado el uso de Invirase potenciado con ritonavir a una dosis de 2000 mg una vez al día con 100 mg de ritonavir una vez al día con respecto al riesgo de prolongación del QT por lo que no se recomienda. Se deben utilizar con precaución otros medicamentos que aumenten la concentración plasmática de Invirase potenciado con ritonavir.

Las mujeres y los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de presentar efectos en el intervalo QT y/o PR asociados a los medicamentos.

• **Tratamiento clínico:**

Se debe considerar la realización de electrocardiogramas basal y de seguimiento tras el inicio del tratamiento, por ej. en pacientes que estén tomando medicación concomitante que se sabe que aumenta la exposición a saquinavir (ver sección 4.5). Si aparecen signos o síntomas que indiquen arritmia cardíaca, se debe realizar un seguimiento continuo del ECG. Se debe interrumpir el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir si aparecen arritmias o si se produce prolongación del intervalo QT o PR.

**Pacientes que inician el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir:**

- Se debe realizar un ECG a todos los pacientes antes del inicio del tratamiento: los pacientes con un intervalo QT > 450 mseg no deben utilizar Invirase potenciado con ritonavir. Para los pacientes con un intervalo QT < 450 mseg se recomienda un ECG durante el tratamiento.
- Para los pacientes naïve que inician el tratamiento con Invirase/ritonavir 500/100 mg dos veces al día durante los primeros 7 días de tratamiento seguido de Invirase 1000 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día después de 7 días y con un intervalo QT basal < 450 mseg, se aconseja un ECG durante el tratamiento después de aproximadamente 10 días de terapia.
- Los pacientes que manifiesten un posterior aumento del intervalo QT a > 480 mseg o prolongación durante el pre-tratamiento de > 20 mseg deben interrumpir el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir.

**Pacientes estables con Invirase potenciado con ritonavir y que requieran medicación concomitante que pueda aumentar la exposición a saquinavir o pacientes con medicación que pueda aumentar la exposición a saquinavir y que requieran de forma concomitante Invirase potenciado con ritonavir cuando no haya alternativas terapéuticas disponibles y el beneficio supere el riesgo:**

- Se debe realizar un ECG antes del inicio del tratamiento concomitante: los pacientes con un intervalo QT > 450 mseg no deben iniciar el tratamiento concomitante (ver sección 4.5).
- Para los pacientes con un intervalo QT basal < 450 mseg, se debe realizar un ECG durante el tratamiento. Para los pacientes que manifiesten un posterior aumento del intervalo QT a > 480 mseg o un aumento de > 20 mseg después de comenzar el tratamiento concomitante, el médico debe utilizar el mejor juicio clínico para interrumpir bien el tratamiento de Invirase potenciado con ritonavir o el tratamiento concomitante o ambos.

● **Información esencial para el paciente:**

*Los prescriptores deben asegurarse que los pacientes están completamente informados respecto a la siguiente información sobre anomalías cardíacas de conducción y repolarización:*

- Se debe advertir a los pacientes que inicien el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir del riesgo arritmogénico asociado con la prolongación del intervalo QT y PR y que informen a su médico sobre cualquier signo o síntoma sospechoso de arritmia cardíaca (por ej. palpitaciones en el pecho, síncope, presíncope).
- Los médicos deben preguntar por cualquier antecedente familiar conocido de muerte súbita a edad temprana ya que esto puede indicar prolongación del QT congénita.
- Se debe advertir a los pacientes acerca de la importancia de no exceder la dosis recomendada.
- Se debe recordar a cada paciente (o a la persona que cuide al paciente) que lea el prospecto incluido en el envase de Invirase.

**Hepatopatía:** No se han establecido la seguridad y la eficacia de saquinavir/ritonavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes, por tanto, saquinavir/ritonavir debe usarse con precaución en esta población de pacientes. Invirase/ritonavir está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada (ver sección 4.3) Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también la Ficha Técnica correspondiente de estos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser vigilados según la práctica clínica habitual. Si hay pruebas de empeoramiento de la hepatopatía en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población (ver secciones 4.2 y 5.2). En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis y otras anomalías hepáticas subyacentes se han notificado casos de exacerbación de la insuficiencia hepática crónica, incluyendo hipertensión portal.

**Insuficiencia renal:** El aclaramiento renal es sólo una vía de eliminación menor, siendo la vía hepática la principal forma de metabolismo y excreción para saquinavir. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia renal no es necesario un ajuste inicial de la dosis. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal grave no han sido estudiados y se recomienda precaución cuando se prescriba saquinavir/ritonavir a este grupo de pacientes.

**Pacientes con diarrea crónica o malabsorción:** No se dispone de información sobre saquinavir potenciado y la información relativa a la seguridad y la eficacia de saquinavir no potenciado en

pacientes que padecen diarrea crónica o malabsorción es limitada. Se desconoce si los pacientes en estas condiciones podrían estar recibiendo niveles subterapéuticos de saquinavir.

***Población pediátrica:*** No se ha establecido la seguridad y actividad de saquinavir potenciado con ritonavir en pacientes de menos de 2 años de edad infectados por VIH. No se han podido establecer recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos de 2 años de edad o mayores que sean eficaces y que estén por debajo del umbral en cuestión para la prolongación del intervalo QT y PR. Por lo tanto, el uso en esta población no está recomendado.

***Adultos mayores de 60 años:*** La experiencia con Invirase en adultos mayores de 60 años es limitada. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de presentar efectos en el intervalo QT y/o PR asociados a los medicamentos.

***Intolerancia a la lactosa:*** Los comprimidos recubiertos con película de Invirase 500 mg contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

***Pacientes con hemofilia:*** Se han notificado casos de aumento de hemorragia que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos en pacientes hemofílicos tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos se continuó el tratamiento con los inhibidores de la proteasa o se reinstauró en aquellos en los que se había interrumpido. Se ha propuesto una relación de causalidad aunque se desconoce el mecanismo de acción. Los pacientes hemofílicos deben ser, por tanto, informados del riesgo de aumento de hemorragias.

#### ***Peso y parámetros metabólicos***

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

***Osteonecrosis:*** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

***Síndrome de Reconstitución Inmune:*** Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Interacciones CYP3A4:** Saquinavir podría interactuar y modificar la farmacocinética de otros fármacos sustratos del CYP3A4 y/o P-gp por lo que se debe utilizar con precaución. Inversamente, otros fármacos que inducen CYP3A4 también podrían reducir las concentraciones plasmáticas de saquinavir. Puede ser necesario monitorizar la concentración plasmática de saquinavir. Ver Tabla 1, sección 4.5 para los fármacos con conocido y/o que tienen potencial para interactuar con saquinavir y sus recomendaciones específicas.

**Interacción con ritonavir:** La dosis recomendada de Invirase y ritonavir es de 1000 mg de Invirase más 100 mg de ritonavir dos veces al día. Se ha demostrado que dosis mayores de ritonavir se asocian con un aumento en la incidencia de reacciones adversas. La administración concomitante de saquinavir y ritonavir ha ocasionado reacciones adversas graves, principalmente cetoacidosis diabética y alteraciones hepáticas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

**Interacción con tipranavir:** El uso concomitante de saquinavir potenciado y tipranavir, administrados de forma conjunta con bajas dosis de ritonavir en un régimen doblemente potenciado, produce un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de saquinavir (ver sección 4.5). Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de saquinavir potenciado y tipranavir, administrados a su vez de forma conjunta con bajas dosis de ritonavir.

**Interacción con inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** Se debe tener precaución si se utiliza Invirase/ritonavir con atorvastatina, que se metaboliza en menor grado por el CYP3A4. En esta situación se debe valorar una reducción de la dosis de atorvastatina. Si estuviera indicado el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina con una monitorización cuidadosa (ver sección 4.5).

**Anticonceptivos orales:** Se deben utilizar métodos alternativos o adicionales cuando se empleen anticonceptivos orales a base de estrógenos debido a que la concentración del etinil estradiol puede disminuir cuando se administra junto con Invirase/ritonavir (ver sección 4.5).

**Glucocorticoides:** No se recomienda el uso concomitante de saquinavir potenciado y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el 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 (ver sección 4.5).

**Interacción con efavirenz:** Se ha demostrado que la combinación de saquinavir y ritonavir con efavirenz se asocia con un aumento del riesgo de toxicidad hepática; cuando saquinavir y ritonavir se administran de forma conjunta con efavirenz se debe monitorizar la función hepática. No se observaron alteraciones clínicamente significativas en las concentraciones de saquinavir o efavirenz en los ensayos en voluntarios sanos o en pacientes infectados por VIH (ver sección 4.5).

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La mayoría de los estudios de interacción de fármacos con saquinavir realizados con Invirase o con saquinavir en cápsulas blandas no potenciado han concluido. Un número limitado de estudios con Invirase potenciado con ritonavir o saquinavir en cápsulas blandas potenciado con ritonavir han concluido.

Las observaciones realizadas en los estudios de interacción de fármacos con saquinavir no potenciado podrían no ser representativas de los efectos observados en la terapia con saquinavir/ritonavir. Además, los resultados observados con saquinavir en cápsulas blandas podrían no predecir la magnitud de estas interacciones con Invirase/ritonavir.

Saquinavir se metaboliza a través del citocromo P450, con el isoenzima específico CYP3A4 responsable del 90 % del metabolismo hepático. Asimismo, estudios *in vitro* han puesto de manifiesto que saquinavir actúa como sustrato e inhibidor de la glicoproteína P (gpP) (ver “*Otras interacciones potenciales*”). Por tanto, los medicamentos que compartan esta misma vía metabólica o que modifiquen la actividad del CYP3A4 y/o la actividad de la gpP, podrían modificar la farmacocinética del saquinavir. De modo similar, el saquinavir podría también, a su vez, modificar la farmacocinética de otros medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 o de la gpP.

Ritonavir puede afectar a la farmacocinética de otros medicamentos porque es un potente inhibidor del CYP3A4 y la gpP. Por lo tanto, cuando saquinavir se administra en combinación con ritonavir, se deben tener en consideración los efectos potenciales del ritonavir sobre otros medicamentos (ver Ficha Técnica o Resumen de Características del Producto de Norvir).

En base al hallazgo de la prolongación de los intervalos QT y PR dependientes de la dosis en voluntarios sanos que recibieron Invirase/ritonavir (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1), pueden producirse efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT y PR. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de Invirase potenciado con ritonavir con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o PR. No se recomienda la combinación de Invirase/ritonavir con fármacos que aumenten la exposición a saquinavir y debe evitarse cuando existan alternativas terapéuticas disponibles. Si se considera necesario el uso concomitante debido a que el beneficio potencial para el paciente supera el riesgo, se recomienda especial precaución (ver sección 4.4; para la información de los fármacos por separado, ver Tabla 1).



Tabla 1: Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b><i>Fármacos antirretrovirales</i></b>		
<b><i>Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTIs)</i></b>		
- Zalcitabina y/o Zidovudina	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No ha concluido ningún estudio de interacción farmacocinética.</li> <li>- El uso de saquinavir no potenciado con zalcitabina y/o zidovudina se ha estudiado en adultos. Absorción, distribución y eliminación de cada fármaco no varía cuando se utilizan de forma conjunta.</li> <li>- La interacción con zalcitabina no es probable debido a que tiene diferentes rutas de metabolismo y excreción. Se observó una disminución del 25 % en el AUC de zidovudina (200 mg cada 8 horas) cuando se administró junto con ritonavir (300 mg cada 6 horas). La farmacocinética de ritonavir permaneció inalterada.</li> </ul>	- No es necesario realizar ajustes de dosis.
Didanosina 400 mg dosis única (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg qd)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ 30% AUC de saquinavir</li> <li>↓ 25% C<sub>máx</sub> de saquinavir</li> <li>↔ C<sub>mín</sub> de saquinavir</li> </ul>	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ 1% AUC de saquinavir</li> <li>↓ 7% C<sub>máx</sub> de saquinavir</li> <li>↔ C<sub>mín</sub> de saquinavir</li> </ul>	No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b><i>Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs)</i></b>		
- Delavirdina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada.	
- Delavirdina (saquinavir no potenciado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ 348% AUC de saquinavir. Hay datos limitados de seguridad sobre el uso de esta combinación y no se dispone de datos de eficacia. En un ensayo preliminar de pequeño tamaño, se produjo un aumento de las enzimas hepatocelulares en el 13 % de los sujetos durante las primeras semanas de tratamiento con la combinación de delavirdina y saquinavir (6 % con Grado 3 ó 4).</li> </ul>	- Si se prescribe esta combinación, se deben monitorizar frecuentemente los cambios hepatocelulares.

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
Efavirenz 600 mg qd (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg qd <sub>o</sub> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid <sub>o</sub> saquinavir/ritonavir 1200/100 mg qd)	↔ Saquinavir ↔ Efavirenz	No es necesario realizar ajustes de dosis. Se debe monitorizar la función hepática (ver sección 4.4)
Rilpivirina		El cambio directo de un régimen que contiene rilpivirina a Invirase/ritonavir está contraindicado, así como el uso concomitante debido a la posibilidad de arritmia cardíaca potencialmente mortal (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Nevirapina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada.	
- Nevirapina (saquinavir no potenciado)	- ↓ 24% AUC de saquinavir ↔ AUC de nevirapina	- No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b><i>Inhibidores de la proteasa del HIV (PIs)</i></b>		
Atazanavir 300 mg qd (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg qd)	↑ 60% AUC de saquinavir ↑ 42% C <sub>máx</sub> de saquinavir ↑ 41% AUC de ritonavir ↑ 34% C <sub>máx</sub> de ritonavir ↔ Atazanavir No existen datos clínicos de la combinación de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid y atazanavir.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Fosamprenavir 700 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	↓ 15% AUC de saquinavir ↓ 9% C <sub>máx</sub> de saquinavir ↓ 24% C <sub>mín</sub> de saquinavir (se mantuvo por encima del límite fijado para alcanzar eficacia terapéutica.)	No es necesario realizar ajustes de dosis de Invirase/ritonavir.
- Indinavir (saquinavir/ritonavir)	- Dosis bajas de ritonavir aumentan la concentración de indinavir.	El aumento de las concentraciones de indinavir puede originar nefrolitiasis.
- Indinavir 800 mg tid (saquinavir 600-1200 mg dosis única)	- ↑ 4,6-7,2 veces AUC de saquinavir ↔ Indinavir No se dispone de datos de seguridad y eficacia sobre esta combinación. No se han establecido dosis adecuadas para esta combinación.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid en combinación con 2 ó 3 NRTIs)	↔ Saquinavir ↓ Ritonavir (su eficacia como potenciador no se modificó). ↔ Lopinavir (comparado con el uso previo de lopinavir no potenciado)	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
- Nelfinavir 1250 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	- ↑ 13% AUC de saquinavir (IC 90%: ↓27 - ↑ 74) ↑ 9% C <sub>máx</sub> de saquinavir (IC 90%: ↓27 - ↑ 61) ↓ 6% AUC de nelfinavir (IC 90%: ↓28 - ↑ 22) ↓ 5% C <sub>máx</sub> de nelfinavir (IC 90%: ↓23 - ↑ 16)	- Combinación no recomendada.
Ritonavir 100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid)	↑ Saquinavir ↔ Ritonavir En pacientes infectados por el VIH, Invirase o saquinavir en cápsulas blandas en combinación con ritonavir a dosis de 1000/100 mg, dos veces al día, proporciona una exposición sistémica de saquinavir similar o superior a la alcanzada con 1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces al día, durante un periodo de 24 horas (ver sección 5.2).	Esta es la combinación posológica autorizada. No es necesario realizar ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	↓ 78% C <sub>mín</sub> de saquinavir Adultos VIH positivos con experiencia a múltiples tratamientos que recibían una terapia combinada que incluía inhibidores de la proteasa doblemente potenciados.	No se recomienda la administración concomitante de tipranavir, administrado de forma conjunta con bajas dosis de ritonavir, con saquinavir/ritonavir. Si esta combinación se considerase necesaria, se recomienda firmemente fortalecer la monitorización de los niveles plasmáticos de saquinavir (ver sección 4.4).
<b><i>Inhibidor de la fusión del HIV</i></b>		
Enfuvirtida (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	↔ Saquinavir ↔ Enfuvirtida No se han observado interacciones clínicamente significativas.	No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b><i>Antagonista CCR5 del VIH</i></b>		
Maraviroc 100 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Maraviroc AUC <sub>12</sub> ↑ 8,77 Maraviroc C <sub>máx</sub> : ↑ 3,78 No se han medido las concentraciones de saquinavir/ritonavir, no se espera ningún efecto.	No es necesario realizar ajustes de dosis de saquinavir/ritonavir. Se debe reducir la dosis de maraviroc a 150 mg bid y hacer seguimiento.
<b><i>Medicamentos que contienen cobicistat</i></b>		
Cobicistat	No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. No se recomienda cobicistat en combinación con regímenes que contengan ritonavir debido a los efectos similares que tienen cobicistat y ritonavir sobre el CYP3A.	No se recomienda la administración concomitante de Invirase/ritonavir con productos que contengan cobicistat (ver sección 4.4).

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b><i>Otros medicamentos</i></b>		
<b><i>Antagonista del adrenoreceptor alfa-1</i></b>		
Alfuzosina	Se espera que el uso concomitante de alfuzosina y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de alfuzosina.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de aumentar la concentración de alfuzosina, lo que puede dar lugar a hipotensión y arritmias cardíacas potencialmente mortales.
<b><i>Antiarrítmicos</i></b>		
Bepridilo Lidocaína (sistémica) Quinidina Hidroquinidina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina o hidroquinidina pueden aumentar cuando se administran junto con Invirase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Amiodarona flecainida propafenona (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de amiodarona, flecainida o propafenona pueden aumentar cuando se administran junto con Invirase/ritonavir.	Contraindicadas en combinación con Invirase/ritonavir debido al riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver sección 4.3).
Dofetilida (saquinavir/ritonavir)	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de Invirase/ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Ibutilida Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b><i>Anticoagulantes</i></b>		
Warfarina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se administra de forma conjunta con Invirase/ritonavir.	Se recomienda monitorizar el INR (razón internacional normalizada).

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>Anticonvulsivos</b>		
- Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido estudiada. Estos medicamentos inducen al CYP3A4 y, por lo tanto la concentración de Saquinavir podría disminuir.	Utilizar con precaución.  Se recomienda monitorizar la concentración plasmática de saquinavir (ver sección 4.4).
<b>Antidepresivos</b>		
Antidepresivos tricíclicos (ej. amitriptilina, imipramina, clomipramina) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir pueden aumentar las concentraciones de los antidepresivos tricíclicos.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Maprotilina	Los isoenzimas CYP2D6 y CYP 1A2 del citocromo P450 parecen estar implicados en el metabolismo de la maprotilina. Asociada con la prolongación de los intervalos QTc.	Contraindicado en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Nefazodona (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. Nefazodona inhibe al CYP3A4. Las concentraciones de saquinavir pueden aumentar.	Combinación no recomendada. Utilizar con precaución debido a posibles arritmias cardíacas. Se recomienda la monitorización de la toxicidad de saquinavir (ver sección 4.4)
-Trazodona (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de trazodona en plasma pueden aumentar. Se han observado reacciones adversas como náuseas, mareos, hipotensión y síncope tras la administración conjunta de trazodona con ritonavir.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b>Preparaciones antigotosas</b>		
Colchicina	Se espera que el uso concomitante de colchicina y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de colchicina debido a la inhibición de P-gp y/o CYP3A4 por el inhibidor de proteasa.	Debido al posible aumento de la toxicidad relacionada con colchicina (acontecimientos neuromusculares incluyendo rabdomiólisis), no se recomienda el uso concomitante con saquinavir/ritonavir, especialmente en el caso de insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4)
<b>Antihistamínicos</b>		
Terfenadina Astemizol (saquinavir/ritonavir)	↑ AUC de terfenadina, asociada con una prolongación de los intervalos QTc. Es probable que se produzca una interacción similar con astemizol.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Mizolastina (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b>Antiinfecciosos</b>		
- Claritromicina (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. La claritromicina es sustrato de CYP3A4 y está asociada con una prolongación de QT	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
- Claritromicina 500 mg bid (saquinavir no potenciado 1200 mg tid)	- ↑ 177 % AUC de saquinavir ↑ 187 % C <sub>máx</sub> de saquinavir ↑ 40 % AUC de claritromicina ↑ 40 % C <sub>máx</sub> de claritromicina	-Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Eritromicina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. La eritromicina es sustrato de CYP3A4 y está asociada con una prolongación de QT	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
- Eritromicina 250 mg qid (saquinavir no potenciado 1200 mg tid)	↑ 99 % AUC de saquinavir ↑ 106 % C <sub>máx</sub> de saquinavir	- Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4)..
Ácido fusídico (saquinavir/ritonavir)	No estudiada. La administración conjunta de ácido fusídico con Invirase/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas tanto de ácido fusídico como de saquinavir/ritonavir.	
- Antibióticos estreptogramíneos (saquinavir/ritonavir)	-La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. -Los antibióticos estreptogramíneos tales como quinupristina/dalfopristina inhiben al CYP3A4. Las concentraciones de saquinavir podrían aumentar.	Utilizar con precaución debido a posibles arritmias cardíacas. Se recomienda monitorizar la toxicidad de saquinavir (ver sección 4.4).
- Halofantrina Pentamidina Esparfloxacino (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol 200 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	↔ AUC de saquinavir ↔ C <sub>máx</sub> de saquinavir ↔ AUC de ritonavir ↔ C <sub>máx</sub> de ritonavir ↑ 168% AUC de ketoconazol (IC 90%: 146%-193%) ↑ 45% C <sub>máx</sub> de ketoconazol (IC 90%: 32%-59%)	No es necesario realizar ajustes de dosis cuando saquinavir/ritonavir se combina con ≤ 200 mg/día de ketoconazol. No se recomiendan altas dosis de ketoconazol (> 200 mg/día).
-Itraconazol (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. Itraconazol es un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4. Existe la posibilidad de interacción.	Utilizar con precaución debido a posibles arritmias cardíacas. Se recomienda monitorizar la toxicidad de saquinavir (ver sección 4.4).
Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. Ambos fármacos son inhibidores de CYP3A4 y podrían aumentar la concentración de saquinavir en plasma.	Utilizar con precaución debido a posibles arritmias cardíacas. Se recomienda monitorizar la toxicidad de saquinavir (ver sección 4.4).

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina 600 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	En un estudio clínico, 11 de los 17 voluntarios sanos (65 %) desarrollaron toxicidad hepatocelular grave con elevaciones en los niveles de transaminasas de hasta > 20 veces el límite superior de normalidad, tras la administración conjunta durante un intervalo de 1 a 5 días.	La rifampicina está contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir (ver sección 4.3).
Rifabutina 150 mg q3d (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) en voluntarios sanos	<p>↓ 13% AUC<sub>0-12</sub> de saquinavir (IC 90%: 31↓ - 9↑)  ↓ 15% C<sub>máx</sub> de saquinavir (IC 90%: 32↓ - 7↑)  ↔ AUC<sub>0-12</sub> de ritonavir (IC 90%: 10↓ - 9↑)  ↔ C<sub>máx</sub> de ritonavir (IC 90%: 8↓ - 7↑)</p> <p>Fracción activa de rifabutina*  ↑ 134% AUC<sub>0-72</sub> (IC 90% 109%-162%)  Fracción activa de rifabutina *  ↑ 130% C<sub>máx</sub> (IC 90% 98%-167%)  ↑ 53% AUC<sub>0-72</sub> de rifabutina (IC 90% 36%-73%)  ↑ 86% C<sub>máx</sub> de rifabutina (IC 90% 57%-119%)</p> <p>* Suma de rifabutina + metabolito de rifabutina 25-O-desacetilo</p>	<p>Para prevenir el posible desarrollo de resistencia a la rifabutina en pacientes coinfectados con TB y VIH, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg cada dos días o tres veces por semana, sin modificar la dosis de saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid).</p> <p>Se recomienda monitorizar la neutropenia y los niveles de enzimas hepáticos debido a un aumento esperado en la exposición a rifabutina.</p>
<b>Antipsicóticos</b>		
Lurasidona	Debido a la inhibición de CYP3A por saquinavir / ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona.	La administración concomitante de Invirase y lurasidona está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con lurasidona (ver sección 4.3).
Quetiapina	Se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten debido a la inhibición del CYP3A por saquinavir/ritonavir.	La administración concomitante de Invirase y quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede conducir al coma (ver sección 4.3).

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
Pimozida (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de pimozida pueden aumentar cuando se administra concomitantemente con Invirase/ritonavir. La pimozida es un sustrato de CYP3A4 y está asociada con la prolongación de QT,	Está contraindicado en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmia cardíaca potencialmente mortal (ver secciones 4.3 y 4.4).
Clozapina Haloperidol Clorpromazina Mesoridazina Fenotiazinas Sertindol Sultoprida Tioridazina Ziprasidona (saquinavir / ritonavir)		Está contraindicado en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmia cardíaca potencialmente mortal (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b><i>Benzodiazepinas</i></b>		
Midazolam 7,5 mg dosis única (oral) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	↑ 12,4 veces AUC de midazolam ↑ 4,3 veces C <sub>máx</sub> de midazolam ↑ de 4,7 h a 14,9 h t <sub>1/2</sub> de midazolam No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de saquinavir potenciado con ritonavir y midazolam intravenoso. Los estudios de otros moduladores del CYP3A y midazolam i.v. sugieren un posible aumento de 3-4 veces de los niveles plasmáticos de midazolam.	La administración conjunta de Invirase/ritonavir con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (ver sección 4.3). La administración conjunta de Invirase y midazolam por vía parenteral debe utilizarse con precaución. Si se administra de forma conjunta Invirase con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o lugar similar que asegure una monitorización clínica estrecha y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse el ajuste de dosis, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam.
Alprazolam Clorazepato Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administren junto con Invirase/ritonavir.	Se recomienda una estrecha monitorización de los pacientes considerando los efectos sedantes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis de la benzodiazepina.
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de triazolam pueden aumentar cuando se administra junto con Invirase/ritonavir.	Contraindicado en combinación con Invirase/ritonavir debido al riesgo potencial de sedación prolongada o aumentada y de depresión respiratoria (ver sección 4.3).



<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b><i>Bloqueadores de los canales de calcio</i></b>		
Felodipino, nifedipino, nicardipino, diltiazem, nimodipino, verapamilo, amlodipino, nisoldipino, isradipino (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran junto con Invirase/ritonavir.	Se recomienda precaución y monitorización clínica de los pacientes.
<b><i>Corticosteroides</i></b>		
- Dexametasona (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. La dexametasona induce al CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de saquinavir.	Utilizar con precaución. Se recomienda monitorizar la concentración plasmática de saquinavir (ver sección 4.4)
Propionato de fluticasona 50 mcg qid, intranasal (ritonavir 100 mg bid)	<p>↑ Propionato de fluticasona  ↓ 86% Cortisol intrínseco (IC 90%: 82%-89%)</p> <p>Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida.</p> <p>Se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de saquinavir potenciado y propionato de fluticasona y otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A (ej. budesonida), salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (ej. beclometasona).</p> <p>En caso de retirada de los glucocorticoides, debería realizarse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor período de tiempo.</p>
<b><i>Antagonista del receptor de endotelina</i></b>		
Bosentán	No estudiada. El uso concomitante de bosentán y saquinavir/ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de bosentán y puede disminuir los niveles plasmáticos de saquinavir/ritonavir.	Puede ser necesario realizar ajustes de dosis de bosentán. Cuando bosentán se administra concomitantemente con saquinavir/ritonavir, se debe hacer seguimiento de la tolerabilidad del paciente a bosentán. También se recomienda hacer seguimiento de la terapia VIH del paciente.

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b><i>Medicamentos que son sustratos de la glicoproteína-P</i></b>		
<b><i>Glucósidos digitálicos</i></b>		
Digoxina 0,5 mg dosis única (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	<p>↑ 49% AUC<sub>0-72</sub> de digoxina            ↑ 27% C<sub>máx</sub> de digoxina            Los niveles de digoxina pueden diferir a lo largo del tiempo. Pueden esperarse importantes aumentos de digoxina cuando se introduce saquinavir/ritonavir en pacientes ya tratados con digoxina.</p>	Se debe tener precaución cuando se administren de forma conjunta Invirase/ritonavir y digoxina. Se debe monitorizar la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, se debe considerar una reducción de la dosis de digoxina.
<b><i>Antagonista del receptor-H2 de la histamina</i></b>		
Ranitidina (saquinavir/ritonavir) Ranitidina (saquinavir no potenciado)	<p>- La interacción entre Invirase/ritonavir y ranitidina no ha sido evaluada.            - ↑ 67 % AUC de saquinavir</p>	- No se considera que este aumento sea clínicamente relevante. No se recomienda el ajuste de dosis de saquinavir.
<b><i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i></b>		
Pravastatina Fluvastatina (saquinavir/ritonavir)	La interacción no ha sido estudiada. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente del CYP3A4. No se puede excluir la interacción a través de las proteínas de transporte.	Interacción desconocida. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, utilizar bajo estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Simvastatina Lovastatina (saquinavir/ritonavir)	<p>↑↑ Simvastatina            ↑↑ Lovastatina            Las concentraciones plasmáticas son altamente dependientes del metabolismo del CYP3A4.</p>	El aumento de las concentraciones de simvastatina y lovastatina se ha asociado con rabdomiólisis. Estos medicamentos están contraindicados para su uso con Invirase/ritonavir (ver sección 4.3).
Atorvastatina (saquinavir/ritonavir)	El metabolismo de atorvastatina es menos dependiente del CYP3A4.	Cuando se utiliza con Invirase/ritonavir, se debe administrar la menor dosis posible de atorvastatina y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado en relación a los signos/síntomas de miopatía (debilidad muscular, dolor muscular, aumento de creatinina quinasa plasmática ver sección 4.4).
<b><i>Inmunosupresores</i></b>		
Tacrolimus	Tacrolimus es sustrato de CYP3A4 y de la glicoproteína-P. Se espera que el uso concomitante de tacrolimus y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de tacrolimus. Tacrolimus puede estar asociado con torsades de pointes.	Contraindicado en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Ciclosporina Rapamicina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos aumentan cuando se administran junto con Invirase/ritonavir.	Es necesario realizar una monitorización de estos fármacos inmunosupresores cuando se administren junto con Invirase/ritonavir.

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b><i>Agonista beta2-adrenérgico de acción prolongada</i></b>		
Salmeterol	Se espera que el uso concomitante de salmeterol y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de salmeterol.	Combinación no recomendada ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares cuando se asocia con salmeterol, incluyendo prolongación QT, palpitaciones y taquicardia sinusal (ver sección 4.4).
<b><i>Analgésicos narcóticos</i></b>		
Metadona 60-120 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	↓ 19 % AUC de metadona (IC 90 %: de 9 % a 29 %) Ninguno de los 12 pacientes experimentó síndrome de abstinencia.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b><i>Anticonceptivos orales</i></b>		
Etinil estradiol (saquinavir/ritonavir)	La concentración de etinil estradiol puede disminuir cuando se administre junto con Invirase/ritonavir.	Deben utilizarse medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se administren de forma conjunta anticonceptivos orales estrogénicos (ver sección 4.4) .
<b><i>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)</i></b>		
Sildenafil (saquinavir/ritonavir) - Sildenafil 100 mg (dosis única) (saquinavir no potenciado 1200 mg tid)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada. - ↔ Saquinavir ↑ 140 % C <sub>máx</sub> de sildenafil ↑ 210 % AUC de sildenafil El sildenafil es un sustrato del CYP3A4.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Vardenafilo (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de vardenafilo pueden aumentar cuando se administre junto con Invirase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Tadalafilo (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de tadalafilo pueden aumentar cuando se administre junto con Invirase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b><i>Inhibidores de la bomba de protones</i></b>		
Omeprazol 40 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	↑ 82% AUC de saquinavir (IC 90 %: 44-131 %) ↑ 75% C <sub>máx</sub> de saquinavir (IC 90 %: 38-123 %) ↔ Ritonavir	Combinación no recomendada.
Otros inhibidores de la bomba de protones (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	No hay datos disponibles de la administración concomitante de Invirase/ritonavir con otros inhibidores de la bomba de protones.	Combinación no recomendada.

<b>Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)</b>	<b>Interacción</b>	<b>Recomendaciones relativas a la administración conjunta</b>
<b>Inhibidores de la tirosina cinasa</b>		
Todos los inhibidores de tirosina quinasa con riesgo de prolongación de QT. ej. Dasatinib Sunitinib	La interacción con Invirase / ritonavir no ha sido estudiada.	Está contraindicado en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmia cardíaca potencialmente mortal (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b>Otros</b>		
Alcaloides del cornezuelo de centeno (ej. ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir puede aumentar la exposición a los alcaloides del cornezuelo de centeno y, por lo tanto, aumentar el potencial de toxicidad aguda de los alcaloides del cornezuelo de centeno.	El uso concomitante de Invirase/ritonavir y los alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicado (ver sección 4.3).
- Zumo de pomelo (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada.	
- Zumo de pomelo (dosis única) (saquinavir no potenciado)	↑ 50% de saquinavir (zumo de pomelo de concentración normal) ↑ 100% de saquinavir (zumo de pomelo de concentración doble)	No se cree que este aumento sea clínicamente relevante. No se requiere ajustar la dosis.
- Cápsulas de ajo (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada.	
- Cápsulas de ajo (dosis diaria aproximada equivalente a dos dientes de ajo de 4 g) (saquinavir no potenciado 1200 mg tid)	↓ 51 % AUC de saquinavir ↓ 49 % C <sub>valle</sub> de saquinavir (en las 8 horas posteriores a la dosis) ↓ 54 % C <sub>máx</sub> de saquinavir	- Los pacientes en tratamiento con saquinavir no deben tomar cápsulas de ajo debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a uno o más componentes del régimen antirretroviral.
Hipérico (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Hipérico (saquinavir no potenciado)	- Los niveles plasmáticos de saquinavir no potenciado pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Esto es debido a que el Hipérico produce la inducción de enzimas que metabolizan medicamentos y/o de proteínas transportadoras.	Las preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico no se deben usar concomitantemente con Invirase. Si un paciente está tomando Hipérico, se debe interrumpir el Hipérico, comprobar los niveles víricos y si es posible los niveles de saquinavir. Los niveles de saquinavir pueden aumentar al interrumpir la administración del Hipérico y puede ser necesario ajustar la dosis de saquinavir. El efecto inductor del Hipérico puede permanecer durante al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la administración conjunta
<b><i>Otras interacciones potenciales</i></b>		
<b><i>Medicamentos que son sustratos del CYP3A4</i></b>		
ej. dapsona, disopiramida, quinina, fentanilo y alfentanilo	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de Invirase/ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b><i>Medicamentos gastroenterológicos</i></b>		
Metoclopramida	Se desconoce si los medicamentos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal pudieran dar lugar a concentraciones plasmáticas más bajas de saquinavir.	
Cisaprida (saquinavir/ritonavir)	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de Invirase/ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
Difemanilo (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).
<b><i>Vasodilatadores (periféricos)</i></b>		
Vincamina IV		Contraindicada en combinación con Invirase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver secciones 4.3 y 4.4).

*Legenda:* ↓ disminución, ↑ aumento, ↔ inalterado, ↑↑ notablemente aumentado

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

**Embarazo:** La evaluación de los estudios en animales de experimentación no ha indicado efectos nocivos, directos o indirectos, ni sobre el desarrollo embrionario o fetal, ni sobre el curso de la gestación y el desarrollo peri- y postnatal. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada: en raras ocasiones se han notificado malformaciones congénitas, defectos de nacimiento y otros trastornos (sin malformación congénita) en mujeres embarazadas que habían recibido saquinavir en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Sin embargo, los datos disponibles hasta el momento no son suficientes y no identifican riesgos específicos en el feto. Saquinavir debe emplearse durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales justifican algún posible riesgo para el feto (ver sección 5.3).

**Lactancia:** No hay datos de laboratorio, a nivel animal o humano, sobre la secreción de saquinavir en la leche materna. Antes de recibir saquinavir se debe interrumpir la lactancia, ya que no puede evaluarse el potencial de reacciones adversas debidas a saquinavir en lactantes. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no comiencen la lactancia bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Invirase sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es reducida. Se han notificado casos de vértigo, fatiga y alteración visual durante el tratamiento con Invirase. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### ***a. Resumen del perfil de seguridad***

Se dispone de datos limitados obtenidos de dos ensayos en los que se evaluó la seguridad de saquinavir en cápsulas blandas (1000 mg, dos veces al día), usado en combinación con dosis bajas de ritonavir (100 mg, dos veces al día) en 311 pacientes durante 48 semanas como mínimo. Las siguientes reacciones adversas, con al menos una posible relación con saquinavir potenciado con ritonavir, fueron notificadas con más frecuencia: náuseas, diarrea, fatiga, vómitos, flatulencias y dolor abdominal.

Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas como muy graves (grado 3 y 4): anemia, diabetes mellitus, diarrea, náuseas, vómitos y fatiga.

Con el fin de conocer las recomendaciones detalladas relativas a los ajustes de dosis y las reacciones adversas relacionadas con cada fármaco, para ritonavir y otros medicamentos usados en combinación con saquinavir, los médicos deben consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los mismos.

##### ***b. Tabla de reacciones adversas***

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas de dos ensayos pivotaes de saquinavir en cápsulas blandas (1000 mg, dos veces al día) usado en combinación con dosis bajas de ritonavir (100 mg, dos veces al día) durante 48 semanas como mínimo. También se incluyen reacciones adversas graves y no graves obtenidas de notificaciones espontáneas en la fase de post-comercialización, para las cuales no se puede excluir una relación causal con saquinavir.

Las reacciones adversas se ordenan según el sistema de clasificación por órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencia de acuerdo a la convención MedDRA son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Incidencias de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización en pacientes adultos.

<b>Sistema Corporal</b>	<b>Reacciones Adversas</b>
<b>Frecuencia de la reacción</b>	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy frecuentes	Disminución en el recuento de plaquetas
Frecuentes	Anemia, disminución de hemoglobina, disminución en el recuento de linfocitos, disminución en el recuento de células sanguíneas blancas
Poco frecuentes	Neutropenia
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes	Alteración visual
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Frecuentes	Hypersensitivity
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Muy frecuentes	Aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre,
Frecuentes	Diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito
Poco frecuentes	Pérdida de apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Disminución de la libido, trastorno del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Parestesia, neuropatía periférica, vértigo, disgeusia, dolor de cabeza
Poco frecuentes	Somnolencia, convulsiones
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor supraabdominal, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, eructo, flatulencia, labios secos, heces blandas
Poco frecuentes	Pancreatitis
<i>Trastornos hepato biliares</i>	
Muy frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la lipoproteína de baja densidad
Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de amilasa en sangre
Poco frecuentes	Hepatitis, ictericia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	Aumento de creatinina en sangre,
Poco frecuentes	Insuficiencia renal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	Alopecia, piel seca, eczema, lipoatrofia, prurito, sarpullido.
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Espasmos musculares
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Astenia, fatiga, aumento del tejido graso, malestar
Poco frecuentes	Ulceración de la mucosa

### ***c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas***

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de aumento de hemorragias que incluyen hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (véase la sección 4.4).

Se han notificado casos de aumento de la CPK, mialgia, miositis y raramente rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos. Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### ***d. Población pediátrica***

Se dispone de datos limitados de seguridad procedentes de un estudio pediátrico (NV20911, n=18) en el cual se ha estudiado la seguridad de las cápsulas duras de saquinavir (50 mg/kg bid (bid: dos veces al día), sin exceder 1000 mg bid) usado en combinación con una dosis baja de ritonavir en solución oral (3 mg/kg bid para un peso corporal de 5 a <15 kg, 2,5 mg/kg bid para un peso corporal de 15 a 40 kg y 100 mg bid para un peso corporal >40 kg) en pacientes pediátricos entre 4 meses y 6 años de edad.

Cuatro pacientes del estudio presentaron cinco efectos adversos que se consideró que estaban relacionados con el tratamiento del ensayo. Estos efectos fueron vómitos (3 pacientes), dolor abdominal (1 paciente) y diarrea (1 paciente). En este estudio no se observaron efectos adversos inesperados.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia acerca de la sobredosis con saquinavir es limitada. Mientras que la sobredosis aguda o crónica con saquinavir no provocó complicaciones importantes, en combinación con otros inhibidores de la proteasa se han observado signos y síntomas de sobredosis tales como debilidad general, fatiga, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida del pelo, sequedad de boca, hiponatremia, pérdida de peso e hipotensión ortostática. No existe un antídoto específico para la sobredosis con saquinavir. El tratamiento de la sobredosis con saquinavir debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y del ECG y la vigilancia del estado clínico del paciente. Si fuera necesario, se considerará evitar una mayor absorción. Es probable que la diálisis no resulte útil para una eliminación significativa del fármaco debido a la fuerte unión de saquinavir a proteínas.



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiviral, código ATC J05A E01.

**Mecanismo de acción:** La proteasa del VIH es una enzima viral necesaria para la división específica de las poliproteínas virales gag y gag-pol. Saquinavir inhibe selectivamente la proteasa del VIH, por lo que impide la formación de partículas infecciosas y maduras del virus.

**Prolongación del QT y del PR en el electrocardiograma:** Los efectos de las dosis terapéutica (1000/100 mg dos veces al día) y supraterapéutica (1500/100 mg dos veces al día) de Invirase/ritonavir en el intervalo QT fueron evaluados en un ensayo cruzado de 4 vías, doble ciego, controlado con placebo y con control activo (moxifloxacino 400 mg) en voluntarios sanos de ambos sexos con edades de 18 a 55 años (N=59). En el Día 3 de dosificación, las medidas del ECG fueron realizadas durante un periodo de 20 horas. El Día 3 fue el momento elegido debido a que en un estudio farmacocinético de dosis múltiple de 14 días realizado previamente, la exposición farmacocinética fue máxima en dicho día. En el Día 3, los valores de la  $C_{máx}$  media fueron aproximadamente 3 veces y 4 veces mayores con las dosis terapéutica y supraterapéutica, respectivamente, con relación a la  $C_{máx}$  media observada en el estado estacionario con la dosis terapéutica administrada a pacientes VIH. En el Día 3, el límite superior del intervalo de confianza unilateral al 95% de la diferencia máxima del QTcS corregido (QT corregido según la frecuencia cardíaca específica del estudio) para la pre-dosis basal, entre los brazos del fármaco activo y del placebo fue > 10 mseg para los dos grupos de tratamiento de Invirase potenciado con ritonavir (ver resultados en la Tabla 3). Mientras que la dosis supraterapéutica de Invirase/ritonavir pareció tener un mayor efecto en el intervalo QT que la dosis terapéutica de Invirase/ritonavir, no se tiene la certeza de si se ha observado el efecto máximo de ambas dosis. El 11% y el 18% de los sujetos en el brazo terapéutico y en el supraterapéutico, respectivamente, tuvieron un QTcS entre 450 y 480 mseg. En este estudio no hubo prolongación del QT > 500 mseg ni torsade de pointes (ver también sección 4.4).

Tabla 3: Valor máximo (media) del ddQTcS<sup>†</sup> (mseg) en el día 3 para la dosis terapéutica de Invirase/ritonavir, dosis supraterapéutica de Invirase/ritonavir y el control activo moxifloxacino en voluntarios sanos en estudios exhaustivos del intervalo QT (TQT)

Tratamiento	Tiempo tras la dosis	Media del ddQTcS	Error estándar	Límite superior del IC al 95% de ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg BID	12 horas	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg BID	20 horas	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacino <sup>^</sup>	4 horas	12,18	1,93	15,36

<sup>†</sup> Diferencia, entre los brazos de tratamiento activo y placebo, en el QTcS corregido (dd: *Derived Difference*) de la pre-dosis basal

<sup>^</sup> Se administraron 400 mg sólo en el Día 3

Nota: En este estudio, el QTcS fue  $QT/RR^{0,319}$  para hombres y  $QT/RR^{0,337}$  para mujeres, que es similar a la corrección de Fridericia ( $QTcF=QT/RR^{0,333}$ ).

En este estudio también se observó un intervalo PR > 200 mseg en el 40% y en el 47% de los sujetos que en el Día 3 recibieron Invirase/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día y 1500/100 mg dos veces al día, respectivamente. Se observaron intervalos PR de > 200 mseg en el 3% de los sujetos en el grupo de control activo (moxifloxacino) y en el 5% en el brazo de placebo. Los valores máximos (media) de los cambios en el intervalo del PR con relación a la pre-dosis basal fueron 25 mseg y 34 mseg en los dos grupos de tratamiento de Invirase potenciado con ritonavir, 1000/100 mg dos veces al día y 1500/100 mg dos veces al día, respectivamente (ver también sección 4.4).

Se produjeron acontecimientos de síncope/presíncope con una frecuencia mayor de la esperada y se observaron más frecuentemente con el tratamiento con saquinavir (11 de 13). No está clara la relevancia clínica de los hallazgos de este estudio en voluntarios sanos por lo que respecta al uso de Invirase/ritonavir en pacientes infectados por VIH, pero deben evitarse dosis de Invirase /ritonavir que excedan de 1000/100 mg dos veces al día.

Se evaluó el efecto del inicio del tratamiento con una pauta posológica de Invirase/ritonavir 500/100 mg dos veces al día en combinación con 2 NRTIs durante los primeros 7 días de tratamiento seguido de Invirase/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día en combinación con 2 NRTIs en los siguientes 7 días en el intervalo QTc, farmacocinética y carga viral en un estudio abierto observacional de 2 semanas en 23 pacientes naïve infectados con VIH-1 que iniciaron el tratamiento con Invirase/ritonavir. Las mediciones de ECG y farmacocinética se recogieron los días 3, 4, 7, 10 y 14 de tratamiento con el tratamiento de Invirase/ritonavir modificado. La variable principal del estudio fue el cambio máximo respecto al valor inicial antes de la dosis densa (promedio) en QTcF ( $\Delta$ QTcF<sub>densa</sub>). La pauta de Invirase/ritonavir modificada redujo el  $\Delta$ QTcF<sub>densa</sub> máximo medio en la primera semana de tratamiento en comparación con el mismo valor en voluntarios sanos que reciben la pauta posológica estándar de Invirase/ritonavir en el estudio TQT en el día 3 (Tabla 4) basada en un estudio cruzado en una población diferente. Sólo 2/21 de los pacientes (9%) en todos los días del estudio tuvieron un cambio de QTcF máximo respecto al valor basal antes de la dosis densa  $\geq 30$  ms tras la administración de la pauta modificada de Invirase/ritonavir en la población de pacientes naïve infectados con VIH-1; y el cambio medio máximo respecto al valor basal antes de la dosis densa en QTcF fue  $< 10$  ms en todos los días del estudio. Estos resultados sugieren que la sensibilidad del intervalo QTc se reduce con la pauta posológica de Invirase/ritonavir modificada, basada en un estudio cruzado en una población diferente (Tabla 4). El porcentaje de pacientes con una prolongación del intervalo PR  $> 200$  ms notificada en este estudio varió de 3/22 (14%) (día 3) a 8/21 (38%) (día 14).

Tras la pauta de Invirase/ritonavir modificada, la exposición a saquinavir durante la primera semana alcanzó su valor máximo en el Día 3 y bajó a la exposición más baja en el Día 7 con efectos de inducción de ritonavir, mientras que en el Día 14 los parámetros farmacocinéticos de saquinavir (tras dosis completas de Invirase/ritonavir en la segunda semana) se aproximaron al rango de los valores medios históricos para los valores en estado estacionario de saquinavir en pacientes infectados por VIH-1 (Tabla 9). La  $C_{max}$  media de Invirase con la pauta de Invirase/ritonavir modificada fue aproximadamente un 53-83% más baja en los días del estudio en los pacientes infectados por VIH-1 en relación con la  $C_{max}$  media alcanzada en voluntarios sanos en el estudio TQT en el Día 3. En todos los pacientes naïve que recibieron la pauta posológica de Invirase/ritonavir modificada durante el periodo de tratamiento de 2 semanas se observaron descensos continuos en VIH-ARN, lo que sugiere una supresión viral de VIH durante el tiempo del estudio. La eficacia a largo plazo no ha sido evaluada con la pauta modificada.

Tabla 4: Resumen de los parámetros del electrocardiograma tras la administración de la pauta de Invirase/ritonavir modificada en pacientes naïve en tratamiento infectados con VIH-1 que inician el tratamiento con Invirase/ritonavir

Parámetro	Día 3 500/100 mg (n=22)	Día 4 500/100 mg (n=21)	Día 7 500/100 mg (n=21)	Día 10 1000/100 mg (n=21)	Día 14 1000/100 mg (n=21)	Estudio TQT Día 3* (n=57)
$\Delta$ QTcF <sub>densa</sub> ms (SD) máximo medio	3,26 $\pm$ 7,01	0,52 $\pm$ 9,25	7,13 $\pm$ 7,36	11,97 $\pm$ 11,55	7,48 $\pm$ 8,46	32,2 $\pm$ 13,4
Pacientes con $\Delta$ QTcF <sub>densa</sub> máximo $\geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

\*Datos históricos del estudio exhaustivo QT realizado en voluntarios sanos

**Actividad antiviral in vitro:** Saquinavir presenta actividad antiviral contra un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 con valores característicos de la CE<sub>50</sub> y CE<sub>90</sub> dentro del rango de 1-10 nM y 5-50 nM respectivamente, sin diferencias aparentes entre los subtipos B y no-B. La correspondiente CE<sub>50</sub> ajustada al suero (50 % suero humano) varió de 25-250 nM. Aislados clínicos del VIH-2 presentaron valores de la CE<sub>50</sub> dentro del rango de 0,3-2,4 nM.

### **Resistencia**

*Actividad antiviral según el genotipo y el fenotipo basal:*

Los límites clínicos genotípicos y fenotípicos predictivos de la eficacia clínica de saquinavir potenciado con ritonavir se han obtenido a partir del análisis retrospectivo de los ensayos clínicos RESIST 1 y 2 y del análisis de una cohorte hospitalaria numerosa (Marcelin et al. 2007).

El fenotipo de saquinavir basal (cambio de sensibilidad con relación a la referencia, Ensayo PhenoSense) demostró ser un factor predictivo del resultado virológico. Primero se observó una disminución de la respuesta virológica cuando el cambio excedía las 2,3 veces; mientras que cuando el cambio excedía las 12 veces no se observó beneficio virológico.

Marcelin et al. (2007) identificaron nueve codones de la proteasa (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) que estaban asociados a la disminución de la respuesta virológica a saquinavir/ritonavir (1000/100 mg dos veces al día) en 138 pacientes naïve a saquinavir. La presencia de 3 o más mutaciones estuvo asociada a una respuesta reducida a saquinavir/ritonavir. La relación entre el número de estas mutaciones asociadas a resistencia a saquinavir y la respuesta virológica fue confirmada en un ensayo clínico independiente (RESIST 1 y 2) en una población de pacientes muy pretratados, incluyendo un 54% que habían recibido tratamiento previo con saquinavir (p=0,0133; ver Tabla 5). La mutación G48V, previamente identificada *in vitro* como una mutación por saquinavir, estuvo presente al inicio en el virus de tres pacientes, ninguno de los cuales respondió al tratamiento.

Tabla 5: Respuesta virológica a saquinavir/ritonavir según el número de mutaciones asociadas a resistencia a saquinavir en la basal

Número de mutaciones asociadas a resistencia a saquinavir en la basal*	Marcelin et al. (2007) Población naïve a SQV		RESIST 1 y 2 Población naïve/con experiencia a SQV	
	N=138	Cambio desde la basal del ARN del VIH-1 en plasma en las semanas 12-20	N=114	Cambio desde la basal del ARN del VIH-1 en plasma en la semana 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

\* Listado de mutaciones de saquinavir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

## Resultados clínicos de los ensayos en pacientes naïve y con experiencia en el tratamiento

En el ensayo MaxCmin1, la seguridad y la eficacia de 1000/100 mg de saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir, dos veces al día, en combinación con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTIs) /inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs) se comparó con 800/100 mg de indinavir/ritonavir, dos veces al día, más 2 NRTIs/NNRTIs en aproximadamente 300 sujetos (con o sin tratamiento previo con inhibidores de la proteasa). La combinación de saquinavir y ritonavir mostró una actividad virológica superior al brazo de indinavir y ritonavir, si el cambio del tratamiento asignado se evaluaba como fallo virológico.

En el estudio MaxCmin2, la seguridad y la eficacia de 1000/100 mg de saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir, dos veces al día, más 2 NRTIs/NNRTIs se comparó con 400/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al día, más 2 NRTIs/NNRTIs en 324 sujetos (con o sin tratamiento previo con inhibidores de la proteasa). Ninguno de los sujetos en el brazo lopinavir/ritonavir estuvo expuesto a lopinavir antes de la randomización, sin embargo 16 sujetos en el brazo saquinavir/ritonavir habían estado expuestos a saquinavir.

Tabla 6: Características demográficas de MaxCmin1 y MaxCmin2<sup>†</sup>

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Sexo				
Hombre	82 %	74 %	81 %	76 %
Raza (Blanca/Negra/Asiática) %	86/9/1	82/12/4	75/19/1	74/19/2
Mediana de edad, años	39	40	40	40
Categoría C del CDC (%)	32 %	28 %	32 %	31 %
Naïve a antirretrovirales (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Naïve a IPs (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Mediana de ARN del VIH-1 al inicio, log <sub>10</sub> copias/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Mediana del Recuento de células CD4 <sup>+</sup> al inicio, células/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

<sup>†</sup> datos del informe del ensayo clínico.

Tabla 7: Resultados a la semana 48 MaxCmin1 y MaxCmin2<sup>†</sup>

Resultados	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
Tratamiento asignado inicialmente, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Interrupciones del tratamiento asignado, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Fallo virológico ITT/e* <sup>#</sup>	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Proporción con CV < 50 copias/ml en la semana 48, ITT/e <sup>#</sup>	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05 <sup>‡</sup>		P=0,12	
Proporción con CV < 50 copias/ml en la semana 48, en tratamiento	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P>0,05 <sup>‡</sup>		P=0,48	
Mediana del incremento del recuento de células CD4 en la semana 48 (cél./mm <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Para ambos ensayos: Para pacientes que entraron en el estudio con CV (carga viral) < 200 copias/ml, se define el fallo virológico (FV) como CV ≥ 200 copias/ml. MaxCmin1: Para aquellos que entraron con CV ≥ 200 copias/ml, FV definido como cualquier incremento de ≥ 0,5 logs y/o CV ≥ 50.000 copias/ml en la semana 4, ≥ 5.000 copias/ml en la semana 12, o ≥ 200 copias/ml en la semana 24 ó a partir de entonces. MaxCmin2: cualquier aumento ≥ 0,5 log en una visita específica; si la reducción es ≤ 0,5 log y CV ≥ 200 copias/ml en la semana 4; si la reducción es ≤ 1,0 log desde el inicio y la CV ≥ 200 copias/ml en la semana 12; y una CV ≥ 200 copias/ml en la semana 24.

# ITT/e = Intención de tratar/expuestos

† Datos del informe del estudio clínico

‡ Datos de la publicación de MaxCmin1

### Resultados clínicos de los estudios pediátricos

La farmacocinética, seguridad y actividad de saquinavir han sido evaluadas en un estudio abierto, multicéntrico en 18 niños con edades desde los 4 meses hasta menos de 6 años en el cual se administró saquinavir (50 mg/kg bid hasta la dosis de adultos de 1000 mg bid) en combinación con ritonavir solución oral (3 mg/kg bid para un peso corporal de 5 a <15 kg, 2,5 mg/kg bid para un peso corporal de 15 a 40 kg y 100 mg bid para un peso corporal >40 kg) más ≥2 ARVs de base. Los lactantes y los niños fueron clasificados en 2 grupos: Grupo A “Grupo de Menor Edad” de 4 meses a menos de 2 años (n=5) y Grupo B “Gupo de Mayor Edad” niños de 2 años a menos de 6 años (n=13).

En el “Grupo de Mayor Edad”, el número de pacientes con una carga viral <400 copias/mL en la semana 48 fue 11 de 13. El número de pacientes con carga viral <50 copias/mL fue 9 de 13 para el mismo periodo. El recuento de linfocitos CD4 (expresado como porcentaje de la media de CD4) se incrementó de media el 2,97% durante el mismo periodo de 48 semanas. El tamaño del estudio fue demasiado pequeño para obtener conclusiones sobre el beneficio clínico.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El saquinavir se metaboliza completamente por la CYP3A4. El ritonavir inhibe el metabolismo de saquinavir por ello incrementa (potencia) los niveles en plasma de saquinavir.

**Absorción:** En pacientes adultos infectados por el VIH, Invirase en combinación con ritonavir a dosis de 1000/100 mg, dos veces al día, suministra una exposición sistémica similar o mayor que la alcanzada con 1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces al día, durante un periodo de 24 horas (ver Tabla 8). La farmacocinética de saquinavir es estable durante tratamientos prolongados.

Tabla 8: AUC, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> medias (%CV) de saquinavir en pacientes tras una dosificación múltiple de Invirase, saquinavir en cápsulas blandas, Invirase/ritonavir y saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir.

Tratamiento	N	AUC <sub>τ</sub> (ng·h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/ml) <sup>†</sup>	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
600 mg de Invirase (cápsula dura) tid	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas tid	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
1000 mg de Invirase (comprimidos) bid más 100 mg de ritonavir bid* (condiciones de ayuno)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1509 (355-4.101)	313 (70-1.725) <sup>††</sup>
1000 mg de Invirase (comprimidos) bid más 100 mg de ritonavir bid* (comida con alto contenido en grasas)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5208 (1.536-14.369)	1179 (334-5.176) <sup>††</sup>

τ = intervalo de dosificación, p.ej. 8 horas para tres veces al día y 12 horas para dos veces al día.

C<sub>min</sub> = la concentración plasmática observada al final del intervalo de dosificación.

bid = dos veces al día

tid = tres veces al día

\* = los resultados están en la media geométrica (mín-máx)

derivado de la pauta posológica tid o bid

†† = valores de C<sub>min</sub>.

La media de la biodisponibilidad absoluta es de un 4 % (CV 73 %, rango: 1 % a 9 %) en 8 voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 600 mg (3 x cápsulas duras de 200 mg) de Invirase después de un desayuno pesado. Se piensa que la baja biodisponibilidad es debida a una combinación de una absorción incompleta y un amplio efecto primer paso. El pH gástrico ha mostrado ser solo un componente menor en el gran incremento de la biodisponibilidad vista cuando se administra con la comida. La biodisponibilidad absoluta de saquinavir administrado de forma conjunta con ritonavir no se ha establecido en humanos.

Se ha demostrado la bioequivalencia de las cápsulas duras y los comprimidos recubiertos con película de Invirase en condiciones postprandiales, cuando se administran junto con ritonavir.

La eficacia del tratamiento en pacientes *naïve* se asocia a una C<sub>min</sub> de aproximadamente 50 ng/ml y a un AUC<sub>0-24</sub> de aproximadamente 20.000 ng·h/ml. La eficacia del tratamiento en pacientes experimentados se asocia a una C<sub>min</sub> de aproximadamente 100 ng/ml y a un AUC<sub>0-24</sub> de 20.000 ng·h/ml.

En pacientes *naïve* infectados con VIH-1 que iniciaron el tratamiento con Invirase/ ritonavir con una pauta posológica de Invirase/ ritonavir modificada de Invirase 500 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día durante los primeros 7 días de tratamiento y aumentada a Invirase 1000 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día en los siguientes 7 días, las exposiciones sistémicas a saquinavir generalmente alcanzaron o excedieron el rango de valores en estado estacionario históricos con la pauta posológica estándar de Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg dos veces al día en los días del estudio (ver Tablas 9 y 8).

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) tras administración de una pauta de Inivirase/ritonavir modificada en pacientes naïve infectados por VIH-1 que inician el tratamiento con Inivirase/ritonavir

Parámetro	Día 3 500/100 mg (n=22)	Día 4 500/100 mg (n=21)	Día 7 500/100 mg (n=21)	Día 10 1000/100 mg (n=21)	Día 14 1000/100 mg (n=21)
AUC <sub>0-12</sub> (ng*h/ml)	27.100 (35,7)	20.300 (39,9)	12.600 (54,5)	34.200 (48,4)	31.100 (49,6)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4.030 (29,1)	2.960 (40,2)	1.960 (53,3)	5.300 (36,0)	4.860 (46,8)
C <sub>12</sub> (ng/ml)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1.220 (91,6)	1.120 (80,9)

Estudios *in vitro* han mostrado que saquinavir es un sustrato de la P-glicoproteína (P-gp).

**Efecto de la comida:** En un estudio cruzado con 22 pacientes infectados por VIH tratados con Inivirase/ritonavir 1000 mg/100 mg dos veces al día, que recibieron tres dosis consecutivas bajo condiciones de ayuno o después de una comida con alto contenido en grasas e hipercalórica (46 g de grasa, 1091 Kcal), los valores de AUC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub> de saquinavir en condiciones de ayuno fueron un 70 % más bajos que con una comida con alto contenido en grasas. En condiciones de ayuno, todos los pacientes excepto uno, alcanzaron un valor de C<sub>min</sub> de saquinavir por encima del umbral terapéutico (100 ng/ml). No hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil farmacocinético de ritonavir en condiciones de ayuno o postprandiales, pero la C<sub>min</sub> de ritonavir (media geométrica de 245 frente a 348 ng/ml) fue más baja en estado de ayunas comparada con la postprandial. Inivirase/ritonavir debe administrarse con o después de la comida.

**Distribución en adultos:** Saquinavir se reparte extensamente en los tejidos. Tras la administración de una dosis intravenosa de 12 mg de saquinavir, el volumen de distribución medio, en estado de equilibrio estacionario, fue de 700 l (CV 39 %). Se ha demostrado que aproximadamente el 97 % de saquinavir se une a proteínas plasmáticas hasta 30 µg/ml. Las concentraciones de saquinavir en el fluido cerebroespinal, en dos pacientes que recibieron 600 mg de Inivirase, tres veces al día, fueron insignificantes cuando se compararon con las correspondientes concentraciones del mismo en las muestras de plasma.

**Biotransformación y eliminación en adultos:** Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han mostrado que el citocromo P450, mediante el isoenzima específico CYP3A4, es el responsable de más del 90 % del metabolismo hepático de saquinavir. Sobre la base de estudios *in vitro*, saquinavir se metaboliza rápidamente a un rango de compuestos inactivos mono- y di-hidroxilados. En un estudio de balance de masa usando 600 mg de 14C-saquinavir (n = 8) se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 88 % y el 1 % de la administración oral marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. En un estudio adicional, se administró por vía intravenosa 10,5 mg de 14C-saquinavir a 4 sujetos, se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 81 % y el 3 % de la administración intravenosa marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. El 13 % de saquinavir circulante en plasma se presentó como compuesto inalterado tras la administración oral y la parte restante como metabolitos. Tras la administración intravenosa, el 66 % de saquinavir circulante se presentó como compuesto inalterado y la parte restante como metabolitos, sugiriendo que saquinavir sufre un amplio metabolismo de primer paso. Los experimentos *in vitro* han demostrado que el metabolismo hepático de saquinavir se satura a concentraciones superiores a los 2 µg/ml.

El aclaramiento sistémico de saquinavir fue alto, 1,14 l/h/Kg (CV 12 %), ligeramente superior al flujo plasmático hepático, y constante después de dosis intravenosas de 6, 36 y 72 mg. El tiempo medio de permanencia de saquinavir fue de 7 horas (n = 8).

### Poblaciones especiales

**Efecto del sexo tras el tratamiento con Inivirase/ritonavir:** Se observaron diferencias según el sexo en el estudio de bioequivalencia que comparaba Inivirase 500 mg comprimidos recubiertos con película con Inivirase 200 mg cápsulas duras, ambos en combinación con ritonavir. En dicho estudio las mujeres presentaron mayor exposición a saquinavir que los hombres (incrementos por término medio del 56 % del AUC y del 26 % de la  $C_{max}$ ). No se dieron pruebas de que la edad y el peso corporal puedan explicar las diferencias entre ambos sexos en este estudio. Los datos limitados provenientes de ensayos clínicos controlados realizados con el régimen posológico aprobado no indican que existan diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Se estudió el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética en el estado de equilibrio de saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg dos veces al día durante 14 días) en 7 pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada (Grado B de Child Pugh de 7 a 9 puntos). El estudio incluyó un grupo control formado por 7 pacientes infectados por VIH con función hepática normal igualados a los pacientes con insuficiencia hepática en cuanto a edad, sexo, peso y consumo de tabaco. En pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada, los valores medios (% del coeficiente de variación entre paréntesis) del  $AUC_{0-12}$  y la  $C_{max}$  de saquinavir fueron 24,3 (102%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 3,6 (83%)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente. Los valores correspondientes en el grupo control fueron 28,5 (71%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 4,3 (68%)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . La media geométrica de los porcentajes (proporción entre los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática respecto a los pacientes con función hepática normal) fue de 0,7 (intervalo de confianza del 90%: 0,3 - 1,6) tanto para el  $AUC_{0-12}$  como para la  $C_{max}$ , lo que sugiere una reducción de aproximadamente el 30% en la exposición farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los resultados se basan en concentraciones totales (unido a proteínas y no unido). No se han calculado las concentraciones de la fracción libre en el estado de equilibrio. En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población (ver secciones 4.2 y 4.4).

**Pacientes pediátricos:** Se dispone de información farmacocinética en el estado estacionario procedente de pacientes pediátricos infectados por VIH del estudio NV20911. En este estudio, 5 pacientes tenían <2 años y 13 entre 2 a <6 años, y recibieron 50 mg/kg de saquinavir bid (sin exceder 1000 mg bid) potenciado con 3 mg/kg de ritonavir en pacientes con un peso que oscilaba desde 5 hasta <15 kg o con 2,5 mg/kg en pacientes con un peso que oscilaba desde 15 hasta 40 kg (sin exceder 100 mg bid). Dieciséis de 18 niños no pudieron tragar las cápsulas duras de Inivirase y recibieron la medicación abriendo las cápsulas y mezclando el contenido con diferentes vehículos. Los parámetros de exposición farmacocinética para el “Grupo de Mayor Edad” se incluyen en la Tabla 10 de abajo. Los resultados del “Grupo de Menor Edad” no se incluyen debido a que los datos son limitados por tratarse de un grupo de tamaño pequeño.

Tabla 10 Parámetros farmacocinéticos de saquinavir en el estado estacionario en pacientes pediátricos infectados por VIH

			<b>Media <math>\pm</math> DS (%CV) Parámetros Farmacocinéticos de saquinavir*</b>		
<b>Estudio</b>	<b>Grupo de Edad (Años)</b>	<b>N</b>	<b><math>AUC_{0-12h}</math> (ng•h/mL)</b>	<b><math>C_{valle}</math> (ng/mL)</b>	<b><math>C_{m\acute{a}x}</math> (ng/mL)</b>
NV20911	2 a < 6 años	13	38000 $\pm$ 18100 (48%)	1860 $\pm$ 1060 (57%)	5570 $\pm$ 2780 (50%)

\* Todos los parámetros normalizados para una dosis 50 mg/kg



La exposición a saquinavir en el estado estacionario observada en estudios pediátricos fue sustancialmente mayor a los datos históricos en adultos donde se observó una prolongación de la QTc y PR dependiente de la dosis y de la exposición (ver sección 4.4).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

**Toxicidad aguda y crónica:** saquinavir fue bien tolerado en los estudios de toxicidad oral, aguda y crónica, llevados a cabo en ratones, ratas, perros y monos.

**Mutagénesis:** Los estudios de mutagenicidad y genotoxicidad, con y sin activación metabólica cuando sea apropiado, han mostrado que saquinavir no tiene actividad mutagénica *in vitro* ni en células bacterianas (test de Ames) ni en células de mamífero (ensayo V79/HPRT de pulmón de hámster chino). Saquinavir no provoca daño cromosómico *in vivo* en el ensayo de micronúcleos en ratón ni *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana y tampoco provoca daño *in vitro* ni en el ADN primario ni en el ensayo de síntesis de ADN no programada.

**Carcinogénesis:** La administración de mesilato de saquinavir durante un periodo de 96 a 104 semanas a ratas y ratones no ha mostrado evidencia de la existencia de actividad carcinogénica. Las exposiciones plasmáticas (valores de AUC) en ratas (dosis máxima 1000 mg/kg/día) y en ratones (dosis máxima de 2500 mg/kg/día) fueron inferiores a las exposiciones plasmáticas esperadas obtenidas en humanos a la dosis clínica recomendada de Invirase potenciado con ritonavir.

**Toxicidad para la reproducción:** La fertilidad y el desarrollo peri-y postnatal no se vieron afectados ni se observaron efectos embriotóxicos / teratógenos en ratas o conejos a exposiciones plasmáticas inferiores a las alcanzadas en humanos a la dosis clínica recomendada de Invirase potenciado con ritonavir. Los estudios de distribución en estas especies mostraron que la transferencia placentaria de saquinavir es baja (menor del 5 % de las concentraciones plasmáticas maternas).

**Farmacología de seguridad:** El transporte *in vitro* de los canales cardíacos de potasio humanos clonados (hERG) se inhibió en un 75% a 30µM de saquinavir. Saquinavir inhibió la corriente del hERG y la del canal de Ca<sup>++</sup> tipo L con una CI<sub>50</sub> de 4,7 y de 6,3 µM respectivamente. En un estudio de distribución miocárdica en ratas se observó una acumulación de aproximadamente el doble de saquinavir en el corazón en comparación con plasma tras la administración conjunta de saquinavir y ritonavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados preclínicos, sin embargo se han observado anomalías cardíacas de conducción y repolarización en humanos con el tratamiento combinado de saquinavir y ritonavir (ver sección 4.4 y 5.1).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

*Núcleo del comprimido:*

Celulosa microcristalina,  
Croscarmelosa sódica,  
Povidona,  
Lactosa (monohidrato),  
Estearato de magnesio.

*Cubierta del comprimido:*

Hipromelosa,  
Dióxido de titanio (E 171),  
Talco,  
Triacetato de glicerol,  
Óxido de hierro amarillo y rojo (E172).

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede

## **6.3 Periodo de validez**

3 años

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de plástico (HDPE) con 120 comprimidos.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/026/002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 4 de octubre de 1996

Fecha de la última renovación: 4 de octubre de 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG  
Emil Barell-Strasse 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen,  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE  
TEXTO PARA LA ETIQUETA DE LA CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Invirase 500 mg comprimidos recubiertos con película  
saquinavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de saquinavir en forma de mesilato de saquinavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene 38,5 mg de lactosa (monohidrato), colorantes (dióxido de titanio E 171, óxido de hierro E 172) y otros componentes. Para mayor información consultar prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

120 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SUS USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/026/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

inwirase 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO-CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO PARA LA ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Invirase 500 mg comprimidos recubiertos con película  
saquinavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de saquinavir en forma de mesilato de saquinavir.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene 38,5 mg de lactosa (monohidrato), colorantes (dióxido de titanio E 171, óxido de hierro E 172) y otros componentes. Para mayor información consultar prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

120 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Los comprimidos recubiertos se deben tragar enteros  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SUS USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/96/026/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

invirase 500 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO-CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No aplica

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No aplica

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Invirase 500 mg comprimidos recubiertos con película saquinavir**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Invirase y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Invirase
3. Cómo tomar Invirase
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Invirase
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Invirase y para qué se utiliza**

Invirase contiene el principio activo saquinavir que es un medicamento antirretroviral. Pertenece a la clase de medicamentos denominada inhibidores de la proteasa y se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Invirase se usa en individuos adultos infectados por el VIH-1. Invirase se receta en combinación con ritonavir (Norvir) y otros medicamentos antirretrovirales.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Invirase**

##### **No tome Invirase si tiene:**

- alergia a saquinavir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes (ver “Invirase contiene lactosa” más adelante en esta sección y “Composición de Invirase” en Sección 6)
- algún problema de corazón que se observa en un electrocardiograma (ECG, registro eléctrico del corazón) puede haber nacido con él
- una frecuencia cardíaca muy lenta (bradicardia)
- el corazón débil (fallo cardíaco)
- antecedentes de latido cardíaco irregular (arritmias)
- un desequilibrio de sales en sangre, especialmente bajas concentraciones sanguíneas de potasio (hipopotasemia) que actualmente no estén corregidas mediante tratamiento
- problemas graves de hígado como ictericia, hepatitis o insuficiencia hepática – acumulación de líquido en el vientre, está desconcertado o su esófago (conducto que va desde la boca hasta el estómago) sangra
- o ha tomado recientemente el medicamento contra el VIH rilpivirina.

No tome Invirase si algo de lo mencionado anteriormente le ocurre. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Invirase.

**No tome Invirase si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:  
Cualquier medicamento que pueda cambiar el latido del corazón, como:**

- determinados medicamentos para el VIH - como atazanavir, lopinavir, rilpivirina
- determinados medicamentos para el corazón - amiodarona, bepridilo, disopiramida, dofetilida, flecainida, hidroquinidina, ibutilida, lidocaína, propafenona, quinidina, sotalol
- determinados medicamentos para la depresión - amitriptilina, imipramina, trazodona, maprotilina
- medicamentos para otros problemas graves de salud mental - como clozapina, haloperidol, mesoridazina, fenotiazinas, sertindol, sultoprida, tioridazina, ziprasidona
- determinados medicamentos para las infecciones - como claritromicina, dapsona, eritromicina, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino
- determinados medicamentos fuertes para el dolor (narcóticos) - como alfentanilo, fentanilo, metadona
- medicamentos para la disfunción eréctil - sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo
- determinados medicamentos que pueden utilizarse para diversas cosas: cisaprida, difemanilo, mizolastina, quinina, vincamina
- determinados medicamentos usados para prevenir el rechazo de nuevos órganos después de un trasplante, como tacrolimus
- determinados medicamentos utilizados para tratar los síntomas de la Hiperplasia Benigna de Próstata (aumento del tamaño de la próstata), como alfuzosina.
- determinados medicamentos utilizados comúnmente para los síntomas de la alergia, como terfenadina y astemizol
- determinados medicamentos para problemas graves de salud mental, como la pimozida
- determinados medicamentos (llamados inhibidores de tirosina cinasa) utilizados para tratar diferentes tipos de cáncer, como dasatinib y sunitinib.

Alguno de estos medicamentos:

- los alcaloides del cornezuelo de centeno - para los ataques de migraña
- triazolam, y midazolam (por vía oral) - para dormir o para la ansiedad
- rifampicina - para prevenir o tratar la tuberculosis
- simvastatina y lovastatina - para disminuir el colesterol en sangre
- quetiapina – usada para tratar la esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos depresivos mayores
- lurasidona: usado para tratar la esquizofrenia

No tome Invirase con otros medicamentos a menos que haya consultado primero con su médico. Los medicamentos de la lista anterior pueden causar efectos adversos graves si se toman junto con Invirase

No tome Invirase si algo de lo mencionado anteriormente le ocurre. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Invirase.

### **Advertencias y precauciones**

Debe saber que Invirase/ritonavir no cura la infección por el VIH y que puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por el VIH. Por lo tanto, mientras toma Invirase/ritonavir debe permanecer bajo el cuidado de su médico.

Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca este riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones debe tomar para evitar infectar a otras personas.

Actualmente sólo se dispone de información limitada para el uso de Invirase/ritonavir en niños y adultos mayores de 60 años.

### **Ritmo cardiaco anormal (arritmias)**

Invirase puede modificar los latidos del corazón – esto puede ser grave. Esto puede suceder especialmente si es mujer o de edad avanzada.

- Si está tomando algún medicamento que disminuya sus niveles de potasio en sangre, consulte con su médico antes de tomar Invirase.

- **Si tiene palpitaciones o el latido del corazón irregular durante el tratamiento, informe a su médico inmediatamente.** Es posible que su médico quiera hacerle un ECG para comprobar el latido del corazón.

### **Otros problemas de salud**

Ciertos problemas de salud, que pueda tener o haber tenido, requieren precauciones especiales antes o durante el tratamiento con Invirase/ritonavir. Por lo tanto, antes de usar este medicamento, debe advertir a su médico si padece diarrea o si tiene algún tipo de alergia (ver Sección 4) o si tiene intolerancia a ciertos azúcares (ver sección “Invirase contiene lactosa”).

Enfermedad renal: Si tiene antecedentes de enfermedad renal consúltelo con su médico.

Enfermedad hepática: Si tiene antecedentes de enfermedad hepática, informe a su médico. Los pacientes con hepatitis B o C crónica que estén en tratamiento con fármacos antirretrovirales tienen mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden necesitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento del hígado.

Infecciones: En algunos pacientes con infección por el VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si usted observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente (ver Sección 4).

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Problemas óseos: Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si usted nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

### **Toma de Invirase con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Invirase/ritonavir *se puede usar* con determinados medicamentos que se emplean comúnmente para tratar la infección por el VIH.

Hay algunos medicamentos que no se deben usar con Invirase/ritonavir (ver más arriba sección “No tome Invirase si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:”). Hay algunos medicamentos que *requieren una reducción de la posología* de ese medicamento o de Invirase o ritonavir (ver sección más abajo “Los medicamentos que pueden interactuar con saquinavir y/o ritonavir son:”). Para más información sobre el uso de Invirase/ritonavir con otros medicamentos, pregunte a su médico o farmacéutico.

Los medicamentos que pueden interactuar con saquinavir y/o ritonavir son:

- otros medicamentos antivirales para el VIH - como nelfinavir, indinavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, maraviroc, cobicistat
- algunos medicamentos que afectan al sistema inmunitario - como ciclosporina, sirolimus rapamicina, tacrolimus
- diversos esteroides - como dexametasona, etinil estradiol, fluticasona
- ciertos medicamentos para el corazón - como bloqueadores de los canales de calcio, quinidina, digoxina
- medicamentos empleados para disminuir el colesterol en sangre - como estatinas
- antifúngicos - ketoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol
- anticonvulsivos- como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina
- sedantes - como midazolam inyectable
- ciertos antibióticos - como quinupristina/dalfopristina, rifabutina, ácido fusídico
- medicamentos para tratar la depresión - como nefazodona, antidepresivos tricíclicos
- medicamentos anticoagulantes - warfarina
- preparados a base de plantas medicinales que contengan Hipérico o Hierba de San Juan, o cápsulas de ajo
- algunos medicamentos que tratan enfermedades relacionadas con la acidez de estómago- como omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones
- medicamentos utilizados para tratar el asma u otra enfermedad de pecho tales como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), como salmeterol
- medicamentos para la gota, como colchicina
- medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta en las arterias de los pulmones (una enfermedad conocida como hipertensión arterial pulmonar), como bosentán.

Por lo tanto, no debe tomar Invirase/ritonavir con otros medicamentos sin el consentimiento de su médico.

Si está tomando anticonceptivos orales para prevenir un posible embarazo, debe utilizar un anticonceptivo adicional o diferente debido a que el ritonavir puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales.

### **Toma de Invirase con alimentos y bebidas**

Se debe tomar Invirase junto con ritonavir, con o después de la comida.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento. Informe a su médico si está embarazada o pretende quedarse embarazada. Este medicamento sólo debe tomarse durante el embarazo después de consultar con su médico.

Si está tomando Invirase/ritonavir, no debe dar el pecho a su hijo.

### **Conducción y uso de máquinas**

No se han estudiado los efectos de Invirase sobre la capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria. Sin embargo, se han comunicado casos de vértigo y fatiga durante el tratamiento con Invirase. Si experimenta estos síntomas, no conduzca o maneje máquinas.

### **Invirase contiene lactosa**

Cada comprimido recubierto contiene 38,5 mg de lactosa (monohidrato). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él/ella antes de tomar este medicamento.

### 3. Cómo tomar Invirase

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Invirase se presenta en comprimidos recubiertos con película de 500 mg. Su médico le recetará Invirase en combinación con ritonavir(Norvir) y otros medicamentos contra el VIH.

#### Cómo tomarlo

- Tome Invirase al mismo tiempo que ritonavir (Norvir) cápsulas.
- Tome Invirase cápsulas con o después de la comida.
- Tráguelas enteras junto con agua.

#### Cuánto tomar

#### Dosis estándar

- Tome dos comprimidos recubiertos con película de 500 mg de Invirase dos veces al día.
- Tome una cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir) dos veces al día.

#### Si éste es el primer medicamento para el VIH, o es la primera vez que está tomado ritonavir (Norvir)

Necesita tomar una dosis menor en su primera semana.

Semana 1:

- Tome un comprimido recubierto con película de 500 mg de Invirase dos veces al día.
- Tome una cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir) dos veces al día.

Semana 2 en adelante:

- Continúe con la dosis estándar.

#### Si toma más Invirase del que debe

Si ha tomado una dosis de Invirase mayor que la recetada, debe contactar con su médico o farmacéutico.

#### Si olvidó tomar Invirase

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde, junto con algo de comida. Después continúe con la pauta posológica recetada. No cambie la dosis recetada.

#### Si interrumpe el tratamiento con Invirase

Continúe tomando este medicamento hasta que su médico le indique lo contrario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Invirase/ritonavir puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Durante el tratamiento de la infección por el VIH no siempre es posible diferenciar entre los efectos adversos causados por Invirase y los debidos a cualquier otro medicamento que esté usando al mismo tiempo, o por complicaciones debidas a la infección. Por tanto, es muy importante que informe a su médico de cualquier cambio en su estado de salud.



Los efectos adversos muy frecuentes (*en más de 1 de cada 10 pacientes*) de saquinavir con ritonavir afectan al aparato digestivo, siendo los más frecuentes malestar, diarrea, cansancio, vómitos, flatulencia y dolor abdominal. Además, muy frecuentemente se han comunicado cambios en las analíticas de laboratorio (por ejemplo análisis de sangre u orina).

Otros efectos adversos que pueden aparecer (*en más de 1 de cada 100 pero menos de 1 de cada 10 pacientes*) son: erupción cutánea, picores, eczema y piel seca, pérdida de pelo, boca seca, dolor de cabeza, neuropatía periférica (alteración nerviosa en pies y manos que se manifiesta como adormecimiento, hormigueo, punzadas o ardor), debilidad, mareos, problemas de la libido, alteración del gusto, úlceras orales, labios secos, molestias abdominales, indigestión, pérdida de peso, estreñimiento, aumento del apetito, espasmos musculares, y dificultad para respirar.

Otros efectos adversos que se han comunicado con menor frecuencia (en más de 1 de cada 1000 pero menos de 1 de cada 100 pacientes) son: disminución del apetito, trastornos de la vista, inflamación del hígado, convulsiones, reacciones alérgicas, ampollas, somnolencia, función renal anormal, inflamación del páncreas, coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos causado por problemas en el hígado y Síndrome de Stevens-Johnson (una enfermedad grave con ampollas en la piel, ojos, boca y genitales).

Se han comunicado casos de aumento de hemorragias en pacientes hemofílicos tipo A y B durante el tratamiento con éste o con otro inhibidor de la proteasa. Si esto le sucediera consulte a su médico inmediatamente.

Se han comunicado casos de dolor muscular, dolor a la presión o debilidad, particularmente en tratamiento antirretroviral combinado con inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósidos. En raras ocasiones esos trastornos musculares fueron graves (rabdomiólisis).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Invirase**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Invirase no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Invirase

- El principio activo es saquinavir. Una comprimido recubierto con película de Invirase contiene 500 mg de saquinavir en forma de mesilato de saquinavir.
- Los demás componentes (excipientes) son celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona, 38,5 mg de lactosa (monohidrato), estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, triacetato de glicerol, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Invirase 500 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color naranja claro a naranja grisáceo o pardo, de forma ovalada con la inscripción “SQV 500” en un lado y “ROCHE” en el otro lado. Un frasco de plástico (HDPE) contiene 120 comprimidos.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

#### Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG,  
Emil-Barell-Strasse 1,  
79639 Grenzach-Wyhlen,  
Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

#### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

#### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

#### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

#### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

#### **Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Roche S. A.  
Tél/Tekl: + 32 (0) 2 525 82 11

#### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7 039831

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.