

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Invirase 500 mg comprimido revestido por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 500 mg de saquinavir sob a forma de mesilato de saquinavir.

Excipiente com efeito conhecido: Lactose mono-hidratada: 38,5 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos revestidos por película de cor laranja claro a laranja acinzentado ou acastanhado, de forma oval cilíndrica biconvexa com a inscrição “SQV 500” de um lado e “ROCHE” do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Invirase está indicado para o tratamento de doentes adultos infetados pelo VIH-1. Invirase só deve ser administrado em associação com ritonavir e outros medicamentos antirretrovirais (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A terapêutica com Invirase deve ser iniciada por um médico com experiência no controlo da infeção pelo VIH.

Em associação ao ritonavir

A dose recomendada de Invirase é de 1000 mg (2 comprimidos revestidos por película de 500 mg), duas vezes por dia, com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, em associação com outros fármacos antirretrovirais. Para doentes sem exposição prévia ao tratamento que iniciem tratamento com Invirase/ritonavir, a dose inicial recomendada é de 500 mg de Invirase (1 comprimido revestido por película de 500 mg) duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, em associação com outros medicamentos antirretrovirais durante os primeiros 7 dias de tratamento. Após 7 dias, a dose recomendada é de 1000 mg de Invirase duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, em associação com outros medicamentos antirretrovirais. Os doentes que mudem imediatamente de tratamento com um inibidor da protease tomado com ritonavir ou de um regime à base de inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa, exceto rilpivirina (ver secção 4.5), sem período de depuração do organismo (*wash-out*), devem, no entanto, iniciar o Invirase e continuá-lo com a dose padrão recomendada de 1000 mg duas vezes por dia e 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

Compromisso renal:

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Deve ter-se cuidado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

Compromisso hepático:

Não é necessário um ajuste de dose em doentes infetados por HIV com compromisso hepático ligeiro. Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso hepático moderado, com base em dados limitados. Recomenda-se a monitorização apertada da segurança (incluindo dos sinais de arritmia cardíaca) e da resposta virológica, devido à variabilidade de exposição aumentada nesta população. Inivrase/ritonavir está contraindicado em doentes com compromisso hepático descompensado (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica:

A segurança e a atividade do saquinavir potenciado com ritonavir em doentes infetados por VIH com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não foram estabelecidas recomendações posológicas simultaneamente eficazes e abaixo dos limiares de preocupação quanto ao prolongamento dos intervalos QT e PR para doentes pediátricos ≥ 2 anos de idade.

Adultos com mais de 60 anos:

A experiência com Inivrase em adultos com mais de 60 anos de idade é limitada.

Método de administração

Os comprimidos revestidos por película de Inivrase devem ser ingeridos inteiros e ao mesmo tempo que o ritonavir, com ou após a ingestão de alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Inivrase está contraindicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1
- doença hepática descompensada (ver secção 4.4)
- **prolongamento congénito ou adquirido diagnosticado do intervalo QT**
- **alterações eletrolíticas, em particular hipocaliemia não corrigida**
- **bradicardia clinicamente relevante**
- **insuficiência cardíaca clinicamente relevante com fração de ejeção ventricular esquerda diminuída**
- **história prévia de arritmias sintomáticas**
- terapêutica concorrente com qualquer um dos seguintes fármacos que podem interagir e causar efeitos indesejáveis potencialmente com perigo de vida (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8):
 - **fármacos que prolongam os intervalos QT e/ou PR (ver secções 4.4 e 4.5)**
 - midazolam administrado por via oral (ver secção 4.5 para precauções de administração de midazolam por via parentérica), triazolam (podem causar sedação prolongada ou aumentada, dificuldade respiratória)
 - sinvastatina, lovastatina (risco aumentado de miopatia incluindo rabdomiólise)
 - derivados de cravagem do centeio (por ex. ergotamina, dihergotamina, ergonovina e metilergonovina) (podem causar toxicidade aguda)
 - rifampicina (risco de toxicidade hepatocelular grave) (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8)
 - quetiapina (risco de coma, ver secção 4.5)
 - lurasidona (pode originar reações graves e/ ou potencialmente fatais, ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Considerações relativas ao início da terapêutica com Inivrase: Inivrase não deve ser administrado como único inibidor da protease. Inivrase deve ser administrado unicamente em associação com o ritonavir (ver secção 4.2). Inivrase não é recomendado para utilização em associação com cobicistate, uma vez que não foram estabelecidas recomendações posológicas para esta associação.

Os doentes devem ser informados que o saquinavir não constitui uma cura para a infeção por VIH e que podem continuar a contrair doenças associadas à infeção avançada por VIH, incluindo infeções oportunistas.

Os doentes devem também ser avisados de que podem sentir efeitos indesejáveis associados aos medicamentos coadministrados.

Anomalias da condução cardíaca e da repolarização:

Observaram-se prolongamentos dependentes da dose dos intervalos QT e PR em voluntários saudáveis a receber Invirase potenciado com ritonavir (ver secção 5.1). **É, portanto, contraindicado o uso concomitante de Invirase potenciado com ritonavir com outros medicamentos que prolonguem os intervalos QT e/ou PR (ver secção 4.3).**

Uma vez que a magnitude do prolongamento QT e PR aumenta com concentrações crescentes de saquinavir, a dose recomendada de Invirase potenciado pelo ritonavir não deve ser excedida. O Invirase potenciado por ritonavir numa dose de 2000 mg uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia não foi estudado quanto ao risco de prolongamento do intervalo QT e não é recomendado. Outros medicamentos conhecidos por provocarem um aumento da concentração plasmática de Invirase potenciado com ritonavir devem ser usados com precaução.

As mulheres e os idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos dos fármacos nos intervalos QT e/ou PR.

• **Gestão Clínica:**

Deverá ser tida em consideração a realização de eletrocardiogramas na avaliação inicial e após o início do tratamento, por ex. em doentes que tomem concomitantemente medicação que aumente a exposição do saquinavir (ver secção 4.5). Se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de arritmia cardíaca, deve ser realizada monitorização contínua através de um ECG. O Invirase potenciado com ritonavir deve ser descontinuado se forem observadas arritmias ou se ocorrer prolongamento dos intervalos QT ou PR.

Doentes que iniciem tratamento com Invirase potenciado com ritonavir:

- Deve ser realizado um ECG em todos os doentes antes do início do tratamento: doentes com um intervalo QT > 450 msec não devem tomar Invirase potenciado com ritonavir. Em doentes com um intervalo QT < 450 msec recomenda-se a realização de um ECG.
- Para doentes sem exposição prévia ao tratamento que iniciem tratamento com Invirase/ritonavir 500/100 mg duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias de tratamento, seguido de Invirase 1000 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg duas vezes por dia após 7 dias e com um intervalo QT < 450 msec na avaliação inicial, sugere-se a realização de um ECG durante o tratamento, após aproximadamente 10 dias de terapêutica.
- Os doentes que demonstrem um aumento subsequente no intervalo QT > 480 msec ou um prolongamento > 20 msec em relação ao valor inicial, devem descontinuar o Invirase potenciado com ritonavir.

Doentes estáveis com Invirase potenciado com ritonavir e que necessitem de medicação concomitante com potencial para aumentar a exposição do saquinavir ou doentes em tratamento com medicamentos com potencial para aumentar a exposição do saquinavir e que necessitem de Invirase potenciado com ritonavir, não havendo nenhum tratamento alternativo disponível e cujos benefícios compensem os riscos:

- Deve ser realizado um ECG antes do início do tratamento concomitante: doentes com um intervalo QT > 450 msec não devem iniciar o tratamento concomitante (ver secção 4.5).
- Em doentes com um intervalo QT < 450 msec na avaliação inicial, deve ser realizado um ECG durante o tratamento. Em doentes que demonstrem um aumento subsequente no intervalo QT > 480 msec ou um aumento > 20 msec após o início do tratamento concomitante, o médico deverá usar o melhor julgamento clínico para descontinuar o Invirase potenciado com ritonavir ou o tratamento concomitante ou ambos.

- **Informação Essencial para o Doente:**

Os médicos devem assegurar o esclarecimento completo dos doentes com a seguinte informação relativa a anomalias da condução cardíaca e da repolarização:

- Doentes que iniciem tratamento com Invirase potenciado com ritonavir devem ser alertados para o risco arritmogénico associado ao prolongamento dos intervalos QT e PR e instruídos a notificar ao médico qualquer sinal ou sintoma suspeito de arritmia cardíaca (por ex. palpitações torácicas, síncope, pré-síncope).
- Os médicos devem perguntar aos doentes se têm história familiar conhecida de morte súbita em idade jovem, o que pode sugerir prolongamento congénito do intervalo QT.
- Os doentes devem ser advertidos da importância de não excederem a dose recomendada.
- Cada doente (ou quem cuide do doente) deve ser recordado a ler o Folheto Informativo incluído na embalagem do Invirase.

Doença hepática: A segurança e eficácia do saquinavir/ritonavir não foram estabelecidas em doentes com alterações hepáticas subjacentes significativas. Desta forma, Invirase/ritonavir, deve ser utilizado com precaução nesta população de doentes. Invirase/ritonavir está contra-indicado na doença hepática descompensada (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite crónica B ou C e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado de ocorrência de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antiviral concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e deverão ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deverá considerar-se a interrupção ou a descontinuação do tratamento.

Em doentes com compromisso hepático moderado, não é necessário ajuste da dose com base em dados limitados. Recomenda-se a monitorização apertada da segurança (incluindo dos sinais de arritmia cardíaca) e da resposta virológica, devido à variabilidade de exposição aumentada nesta população (ver secções 4.2 e 5.2). Foram notificados casos de progressão da doença hepática, incluindo hipertensão portal, em doentes com hepatite B ou C subjacentes, cirrose e outras alterações hepáticas subjacentes.

Compromisso renal: A depuração renal é apenas uma via secundária de eliminação do saquinavir, sendo o fígado a principal via metabólica e de excreção do saquinavir. Portanto, não é necessário ajuste inicial da dose em doentes com compromisso renal. Contudo, os doentes com compromisso renal grave não foram estudados, pelo que é necessário precaução ao prescrever saquinavir/ritonavir a esta população.

Doentes com diarreia crónica ou síndrome de mal-absorção: Não existe informação sobre a segurança e eficácia do saquinavir potenciado em doentes com diarreia crónica ou síndrome de mal-absorção e a informação sobre saquinavir não potenciado é limitada. Desconhece-se se, doentes neste estado clínico, podem fazer tratamento com doses sub-terapêuticas de saquinavir.

População pediátrica: A segurança e atividade do saquinavir potenciado com ritonavir em doentes infetados por VIH com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não foram estabelecidas recomendações posológicas simultaneamente eficazes e abaixo dos limiares de preocupação quanto ao prolongamento dos intervalos QT e PR para doentes pediátricos ≥ 2 anos de idade. Portanto, o uso nesta população não é recomendado.

Adultos com mais de 60 anos: A experiência com Invirase em adultos com mais de 60 anos de idade é limitada. Os doentes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos dos fármacos nos intervalos QT e/ou PR.

Intolerância à lactose: Invirase, 500 mg comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras como intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou síndrome de mal absorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Doentes com hemofilia: Em doentes com hemofilia do tipo A e tipo B, tratados com inibidores da protease, foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados foi possível continuar ou reintroduzir, nos casos em que o tratamento foi interrompido, o tratamento com inibidores da protease. Evocou-se uma relação causal apesar do mecanismo de ação não estar estabelecido. Deste modo, os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

Peso e parâmetros metabólicos: Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/o com exposição prolongada a terapêutica de associação antirretroviral (TARC), apesar da sua etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave, índice de massa corporal mais elevado). Os doentes devem ser aconselhados a procurar apoio médico caso sintam moimha e dor nas articulações, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Síndrome de Reativação Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto da reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Interações com o CYP3A4: O saquinavir pode interagir e modificar a farmacocinética de outros fármacos que são substratos para o CYP3A4 e/ou a gp-P e deve ser utilizado com precaução. Inversamente, outros fármacos que induzem o CYP3A4 também podem reduzir as concentrações plasmáticas do saquinavir. Pode ser necessário monitorizar a concentração plasmática do saquinavir. Ver tabela 1, secção 4.5 para os fármacos que têm interação conhecida e/ou interação potencial com o saquinavir e suas recomendações específicas.

Interação com o ritonavir: A dose recomendada de Invirase e de ritonavir é de 1000 mg de Invirase mais 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia. Doses mais elevadas de ritonavir, mostraram estar associadas a um aumento da incidência de acontecimentos adversos. A administração concomitante de saquinavir e ritonavir conduziu ao aparecimento de acontecimentos adversos graves, essencialmente cetoacidose diabética e distúrbios hepáticos, especialmente em doentes com doença hepática pré-existente.

Interação com tipranavir: A utilização concomitante do saquinavir potenciado e tipranavir, coadministrados com uma baixa dose de ritonavir num regime de dupla-potenciação, origina uma

diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de saquinavir (ver secção 4.5). Desta forma, a administração concomitante de saquinavir potenciado e tipranavir, coadministrados com uma baixa dose de ritonavir não é recomendada.

Interação com inibidores da HMG-CoA redutase: Deve utilizar-se de precaução quando Invirase/ritonavir é usado concomitantemente com atorvastatina, que é metabolizada em menor extensão pelo CYP3A4. Nesta situação deve considerar-se uma redução da dose de atorvastatina. Se o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase estiver indicado, recomenda-se a utilização de pravastatina ou fluvastatina com monitorização cuidadosa (ver secção 4.5).

Contraceptivos orais: Uma vez que a concentração de etinil estradiol pode ser diminuída quando é coadministrado com Invirase/ritonavir, devem usar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando se utilizam concomitantemente contraceptivos orais estrogénicos (ver secção 4.5).

Glucocorticoides: Não se recomenda a utilização concomitante de saquinavir potenciado com fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver secção 4.5).

Interação com efavirenz: A associação de saquinavir e ritonavir ao efavirenz demonstrou estar associada a um aumento do risco de toxicidade hepática; a função hepática deve ser monitorizada quando o saquinavir e ritonavir são coadministrados com efavirenz. Nos estudos realizados em voluntários saudáveis ou em doentes infetados pelo VIH não se observaram alterações clinicamente significativas nas concentrações de saquinavir ou efavirenz (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A maioria dos estudos de interação medicamentosa com saquinavir foi desenvolvida com Invirase não potenciado ou saquinavir cápsulas moles não potenciado. Um número reduzido de estudos foi desenvolvido com Invirase potenciado com ritonavir ou com saquinavir cápsulas moles potenciado com ritonavir.

Os dados obtidos a partir dos estudos de interação medicamentosa realizados com saquinavir não potenciado podem não ser representativos dos efeitos observados com a terapêutica de saquinavir/ritonavir. Adicionalmente, os resultados observados com saquinavir cápsulas moles podem não ser preditivos relativamente à magnitude destas interações com Invirase/ritonavir.

O metabolismo do saquinavir é mediado pelo citocromo P450, com o isoenzima específico CYP3A4, responsável por 90 % do metabolismo hepático. Adicionalmente, estudos *in vitro* mostraram que o saquinavir é um substrato e um inibidor para a glicoproteína P (gp-P). Por conseguinte, medicamentos que partilham esta via metabólica ou modificam a atividade do CYP3A4 e/ou da gp-P (ver “*Outras interações potenciais*”), podem modificar a farmacocinética do saquinavir. Do mesmo modo, o saquinavir pode também modificar a farmacocinética de outros medicamentos que são substratos para o CYP3A4 ou para a gp-P.

O ritonavir pode afetar a farmacocinética de outros medicamentos devido ao seu potente efeito inibidor do CYP3A4 e da glicoproteína-P (gp-P). Assim, quando o saquinavir é coadministrado com o ritonavir, deve ter-se em consideração os potenciais efeitos do ritonavir sobre outros medicamentos (ver o Resumo das Características do Medicamento para Norvir).

Com base nos prolongamentos dependentes da dose dos intervalos QT e PR observados em voluntários saudáveis a receber Invirase/ritonavir (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1) podem ocorrer efeitos aditivos no prolongamento dos intervalos QT e PR. Portanto, é contraindicado o uso de Invirase potenciado com ritonavir concomitantemente com medicamentos que prolonguem os intervalos QT e/ou PR. A combinação de Invirase/ritonavir com fármacos conhecidos por aumentarem a exposição do saquinavir não é recomendada e deve ser evitada quando estiverem disponíveis opções alternativas de tratamento. Se o uso concomitante for considerado necessário por o benefício potencial para o

doente superar o risco, exige-se um cuidado especial (ver secção 4.4; para informação sobre os fármacos individuais, ver a Tabela 1).

Tabela 1: Interações e recomendações de dose com outros medicamentos

| Medicamento por área terapêutica (dose de Inivirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|--|--|---|
| <i>Fármacos antirretrovíricos</i> | | |
| <i>Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR)</i> | | |
| Zalcitabina e/ou Zidovudina | <ul style="list-style-type: none"> - Os estudos de interação farmacocinética não foram concluídos. - Foi estudada em adultos a utilização não potenciada de saquinavir com zalcitabina e/ou zidovudina. Quando os fármacos foram utilizados em conjunto, a absorção, distribuição e eliminação de cada um permaneceram inalteradas. - A interação com a zalcitabina é improvável devido às diferentes vias de metabolização e excreção. Para a zidovudina (200 mg cada 8 horas), foi notificada uma diminuição de 25 % na AUC quando esta foi associada ao ritonavir (300 mg cada 6 horas). A farmacocinética do ritonavir permaneceu inalterada. | Não é necessário ajuste de dose. |
| Didanosina 400 mg dose única (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg qd) | AUC do saquinavir ↓ 30 % C _{max} do saquinavir ↓ 25 % C _{min} do saquinavir ↔ | Não é necessário ajuste de dose. |
| Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC do saquinavir ↓ 1 % C _{max} do saquinavir ↓ 7 % C _{min} do saquinavir ↔ | Não é necessário ajuste de dose. |
| <i>Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (INNTR)</i> | | |
| - Delavirdina (saquinavir/ritonavir) | - A interação com Inivirase/ritonavir não foi estudada. | |
| - Delavirdina (saquinavir não potenciado) | <ul style="list-style-type: none"> - AUC do saquinavir ↑ 348 %. - Não existem dados de eficácia disponíveis sobre a utilização desta associação e os dados de segurança são limitados. - Durante as primeiras semanas de um pequeno estudo preliminar, relativo à terapêutica de associação de delavirdina e saquinavir ocorreu elevação das enzimas hepatocelulares em 13 % dos indivíduos (6 % grau 3 ou 4). | - A monitorização frequente de alterações hepatocelulares deve ser realizada caso esta associação seja prescrita. |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Inivirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|--|--|---|
| Efavirenz 600 mg qd (saquinavir/ ritonavir 1600/200 mg qd, <i>ou</i> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid, <i>ou</i> saquinavir/ ritonavir 1200/100 mg qd) | Saquinavir ↔ Efavirenz ↔ | Não é necessário ajuste de dose. A função hepática deve ser monitorizada (ver secção 4.4). |
| Rilpivirina | | É contraindicado trocar diretamente um regime contendo rilpivirina por Inivirase/ ritonavir, bem como a sua utilização concomitante, devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| - Nevirapina (saquinavir/ritonavir) - Nevirapina (saquinavir não potenciado) | - A interação com Inivirase/ ritonavir não foi estudada. - AUC do saquinavir ↓ 24 % AUC da nevirapina ↔ | - Não é necessário ajuste de dose. |
| <i>Inibidores da protease do VIH (IP)</i> | | |
| Atazanavir 300 mg qd (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg qd) | AUC do saquinavir ↑ 60 % C _{max} do saquinavir ↑ 42 % AUC do ritonavir ↑ 41 % C _{max} ritonavir ↑ 34 % Atazanavir ↔ Não existe informação clínica sobre a associação de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg duas vezes por dia e atazanavir. | Contraindicado em combinação com Inivirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Fosamprenavir 700 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC do saquinavir ↓ 15 % C _{max} do saquinavir ↓ 9 % C _{min} do saquinavir ↓ 24 % (manteve-se acima do valor limite a partir do qual a terapêutica é eficaz). | Não é necessário ajuste de dose para o Inivirase/ritonavir. |
| - Indinavir (saquinavir/ritonavir) | - Doses baixas de ritonavir aumentam a concentração de indinavir. | Concentrações aumentadas de indinavir podem resultar em nefrolitíase. |
| - Indinavir 800 mg tid (saquinavir 600-1200 mg dose única) | - AUC do saquinavir ↑ 4,6 a 7,2 vezes Indinavir ↔ Não existem disponíveis dados de segurança e eficácia para esta associação. As doses apropriadas para esta associação não estão estabelecidas. | |
| Lopinavir/ritonavir 400/100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid em combinação com 2 ou 3 NRTIs) | Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (a efetividade como agente potenciador não foi modificada). Lopinavir ↔ (baseado na comparação histórica com lopinavir não potenciado) | Contraindicado em combinação com Inivirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Inivirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|--|
| Nelfinavir 1250 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC do saquinavir ↑ 13 % (IC 90 %: 27↓ - 74↑) C _{max} do saquinavir ↑ 9 % (IC 90 %: 27↓ - 61↑) AUC do nelfinavir ↓ 6 % (IC 90 %: 28 ↓ - 22↑) C _{max} do nelfinavir ↓ 5 % (IC 90 %: 23↓ - 16↑) | Combinação não recomendada. |
| Ritonavir 100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid) | Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Em doentes infetados por VIH-1, Inivirase ou saquinavir cápsulas moles em associação com o ritonavir em doses de 1000/100 mg, duas vezes por dia, origina uma exposição sistémica ao saquinavir, durante um período de 24 horas, semelhante ou superior à obtida com saquinavir cápsulas moles 1200 mg, três vezes por dia (ver secção 5.2). | É o regime de associação aprovado. Não é necessário ajuste de dose. |
| Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir) | C _{min} do saquinavir ↓ 78 % Terapêutica de associação com dupla potenciação de inibidores da protease em adultos infetados por VIH e previamente tratados com terapêuticas múltiplas. | Não é recomendada a administração concomitante de tipranavir, coadministrado com uma dose baixa de ritonavir, com saquinavir/ritonavir. Se esta associação for considerada necessária, recomenda-se fortemente a monitorização das concentrações plasmáticas do saquinavir (ver secção 4.4). |
| <i>Inibidores da fusão do VIH</i> | | |
| Enfuvirtida (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | Saquinavir ↔ Enfuvirtida ↔ Não foi observada interação clinicamente significativa. | Não é necessário ajuste de dose. |
| <i>Antagonistas CCR5 do VIH</i> | | |
| Maraviroc 100 mg bid (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | Maraviroc AUC ₁₂ ↑ 8,77 Maraviroc C _{max} : ↑ 3,78 Não foram calculadas as concentrações de saquinavir/ritonavir, não se prevê nenhum efeito. | Não é necessário ajuste de dose de saquinavir/ritonavir. A dose de maraviroc deve ser reduzida para 150 mg bid com monitorização. |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|---|
| <i>Medicamentos contendo cobicistate</i> | | |
| Cobicistate | Interação com Invirase/ritonavir não estudada. Cobicistate não é recomendado em associação com tratamentos contendo ritonavir, devido a efeitos semelhantes do cobicistate e ritonavir no CYP3A. | Não é recomendado coadministrar Invirase/ritonavir com medicamentos contendo cobicistate (ver secção 4.4). |
| <i>Outros medicamentos</i> | | |
| Antagonista dos adrenoreceptores alfa-1 | | |
| Alfuzosina | Prevê-se que uso concomitante de alfuzosina e saquinir/ritonavir aumente os níveis plasmáticos da alfuzosina. | Contraindicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao aumento potencial da concentração de alfuzosina, o que pode causar hipotensão e arritmia cardíaca potencialmente fatal. |
| <i>Antiarrítmicos</i> | | |
| Bepridilo Lidocaína (sistémica) Quinidina Hidroquinidina (saquinavir/ritonavir) | As concentrações de bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina ou hidroquinidina podem ser aumentadas quando estes medicamentos são coadministrados com Invirase/ritonavir. | Contraindicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Amiodarona flecainida propafenona (saquinavir/ritonavir) | As concentrações de amiodarona, flecainida e propafenona podem ser aumentadas quando estes medicamentos são coadministrados com Invirase/ritonavir. | Contraindicadas em combinação com saquinavir/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secção 4.3). |
| Dofetilida (saquinavir/ritonavir) | Embora não tenham sido realizados estudos específicos, a coadministração de Invirase/ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pela via do CYP3A4 pode originar concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos. | Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Ibutilida Sotalol (saquinavir/ritonavir) | | Contraindicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| <i>Anticoagulante</i> | | |
| Varfarina (saquinavir/ritonavir) | As concentrações de varfarina podem ser afetadas quando coadministrada com Invirase/ritonavir. | Recomenda-se a monitorização do INR (razão normalizada internacional). |
| <i>Anticonvulsivantes</i> | | |
| Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir/ritonavir) | A interação com Invirase/ritonavir não foi estudada. Estes medicamentos irão induzir o CYP3A4 e, portanto, diminuir as concentrações de saquinavir. | Utilizar com precaução. É recomendada a monitorização da concentração de saquinavir no plasma (ver secção 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|--|---|--|
| Antidepressivos | | |
| Antidepressivos tricíclicos (por exemplo amitriptilina, imipramina, clomipramina) (saquinavir/ritonavir) | Invirase/ritonavir pode aumentar as concentrações dos antidepressivos tricíclicos. | Contraindicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Maprotilina | O metabolismo da maprotilina parece envolver as isoenzimas CYP2D6 e CYP1A2 do citocromo P450. Associada ao prolongamento dos intervalos QTc. | Contraindicada em associação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Nefazodona (saquinavir/ritonavir) | A interação com Invirase/ ritonavir não foi avaliada. A nefazodona inibe o CYP3A4. As concentrações de saquinavir poderão ser aumentadas. | Associação não recomendada. Utilizar com precaução devido a possíveis arritmias cardíacas. É recomendada a monitorização da toxicidade do saquinavir (ver secção 4.4). |
| Trazodona (saquinavir/ritonavir) | As concentrações plasmáticas de trazodona podem aumentar. Foram observados acontecimentos adversos como náuseas, tonturas, hipotensão e síncope após coadministração de trazodona e ritonavir. | Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Antigotosos | | |
| Colquicina | Prevê-se que o uso concomitante de colquicina e saquinir/ritonavir aumente os níveis plasmáticos de colquicina, devido à inibição da gp-P e/ou do CYP3A4 pelo inibidor da protease. | Devido ao aumento potencial da toxicidade relativa à colquicina (acontecimentos neuromusculares incluindo rabdomiólise), o seu uso concomitante com saquinavir/ritonavir não é recomendado, especialmente no caso de compromisso renal ou hepático (ver secção 4.4) |
| Antihistamínicos | | |
| Terfenadina Astemizol (saquinavir/ritonavir) | AUC da terfenadina ↑, associada a um prolongamento dos intervalos QTc. É provável uma interação semelhante com o astemizol. | Contraindicados em associação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Mizolastina (saquinavir/ritonavir) | | Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4) |
| Antibióticos | | |
| - Claritromicina (saquinavir/ritonavir) - Claritromicina 500 mg bid (saquinavir não potenciado 1200 mg tid) | - A interação com Invirase/ ritonavir não foi avaliada. A claritromicina é um substrato do CYP3A4, estando associada ao prolongamento do QT - AUC do saquinavir ↑ 177 % C _{máx} do saquinavir ↑ 187 % AUC da claritromicina ↑ 40 % C _{máx} da claritromicina ↑ 40 % | - Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). - Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|--|--|--|
| - Eritromicina (saquinavir/ritonavir) - Eritromicina 250 mg qid (saquinavir não potenciado 1200 mg tid) | A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. A eritromicina é um substrato do CYP3A4, estando associada ao prolongamento do QT - AUC do saquinavir ↑ 99 % C _{máx} do saquinavir ↑ 106 % | - Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). - Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Ácido fusídico (saquinavir/ritonavir) | Não estudada. A coadministração de ácido fusídico e Invirase/ritonavir pode causar aumento da concentração plasmática de ambos o ácido fusídico e o saquinavir/ritonavir. | |
| Antibióticos do grupo das estreptograminas (saquinavir/ritonavir) | - A interação com Invirase/ritonavir não foi estudada. - Os antibióticos do grupo das estreptograminas como a quinupristina/dalfopristina inibem o CYP3A4. As concentrações do saquinavir podem ser aumentadas. | Utilizar com precaução devido a possíveis arritmias cardíacas. É recomendada a monitorização da toxicidade do saquinavir (ver secção 4.4). |
| Halofantrina Pentamidina Esparfloxacina (saquinavir/ritonavir) | | Contraindicadas em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Antifúngicos | | |
| Cetoconazol 200 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC do saquinavir ↔ C _{máx} do saquinavir ↔ AUC do ritonavir ↔ C _{máx} do ritonavir ↔ AUC do cetoconazol ↑ 168 % (146 % -193 %, IC 90 %) C _{máx} do cetoconazol ↑ 45 % (32 % -59 %, IC 90 %) | Não é necessário ajuste de dose quando o saquinavir/ritonavir é combinado com cetoconazol ≤ 200 mg/dia. Doses elevadas de cetoconazol (> 200 mg/dia) não são recomendadas. |
| Itraconazol (saquinavir/ritonavir) | A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. | |
| | O itraconazol é um inibidor moderadamente potente do CYP3A4. É possível ocorrer interação. | Utilizar com precaução devido a possíveis arritmias cardíacas. Recomenda-se a monitorização da toxicidade do saquinavir (ver secção 4.4). |
| Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir) | A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. Ambos os fármacos são inibidores do CYP3A4 e poderão aumentar a concentração plasmática de saquinavir. | Utilizar com precaução devido a possíveis arritmias cardíacas. É recomendada a monitorização clínica da toxicidade do saquinavir (ver secção 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Inivirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|--|--|
| Antituberculosos | | |
| Rifampicina 600 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | Num estudo clínico, 11 dos 17 (65 %) voluntários saudáveis desenvolveram toxicidade hepatocelular grave com um aumento das transaminases > 20 vezes o limite superior normal, após 1 a 5 dias de coadministração. | A rifampicina está contraindicada em combinação com Inivirase/ritonavir (ver secção 4.3). |
| Rifabutina 150 mg q3d (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) em voluntários saudáveis | <p>AUC₀₋₁₂ do saquinavir ↓ 13 % (IC 90 %: 31↓ - 9↑) C_{máx} do saquinavir ↓ 15 % (IC 90 %: 32↓ - 7↑) AUC₀₋₁₂ do ritonavir ↔ (IC 90 %: 10↓ - 9↑) C_{máx} do ritonavir ↔ (IC 90 %: 8↓ - 7↑)</p> <p>Fração ativa da rifabutina* AUC₀₋₇₂ ↑ 134 % (IC 90 %: 109 % - 162 %) Fração ativa da rifabutina* C_{máx} ↑ 130 % (IC 90 %: 98 % - 167 %) AUC₀₋₇₂ da rifabutina ↑ 53 % (IC 90 %: 36 % - 73 %) C_{máx} da rifabutina ↑ 86 % (IC 90 %: 57 % - 119 %)</p> <p>* Soma da rifabutina + metabolito 25-O-desacetilo rifabutina</p> | <p>Para prevenir a possibilidade de desenvolver resistência à rifabutina em doentes coinfectados com TB e VIH, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg cada dois dias ou três vezes por semana, com a dose inalterada de saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg bid).</p> <p>É recomendada a monitorização da neutropenia e dos níveis das enzimas hepáticas devido a esperado aumento na exposição à rifabutina.</p> |
| Antipsicóticos | | |
| Lurasidona | Devido à inibição do CYP3A pelo saquinavir/ritonavir, é esperado que as concentrações de lurasidona aumentem. | A administração concomitante de Inivirase e lurasidona está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a lurasidona (ver secção 4.3). |
| Quetiapina | Devido à inibição do CYP3A pelo saquinavir/ritonavir, é esperado que as concentrações de quetiapina aumentem. | A administração concomitante de Inivirase e quetiapina está contraindicada pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. Concentrações de quetiapina aumentadas no plasma podem levar a coma (ver secção 4.3). |
| Pimozida (saquinavir/ritonavir) | As concentrações de pimozida podem ser aumentadas quando coadministrada com Inivirase/ritonavir. A pimozida é um substrato do CYP3A4 e está associada ao prolongamento QT. | Contraindicada em combinação com Inivirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|--|
| Clozapina Haloperidol Cloropromazina Mesoridazina Fenotiazinas Sertindol Sultoprida Tioridazina Ziprasidona (saquinavir/ritonavir) | | Contraindicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| <i>Benzodiazepinas</i> | | |
| Midazolam 7,5 mg dose única (oral) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC do midazolam ↑ 12,4 vezes C _{max} do midazolam ↑ 4,3 vezes t _{1/2} do midazolam ↑ de 4,7 para 14,9 h Não existe informação disponível sobre a utilização concomitante de saquinavir potenciado com ritonavir e midazolam administrado por via intravenosa. Os estudos com outros moduladores do CYP3A e midazolam administrado por via intravenosa sugerem um possível aumento dos níveis plasmáticos de midazolam de 3 a 4 vezes. | A coadministração de Invirase/ritonavir com midazolam administrado por via oral está contraindicada (ver secção 4.3). Deve ter-se precaução com a coadministração de Invirase e midazolam administrado por via parentérica. Caso Invirase seja coadministrado com midazolam administrado por via parentérica, esta administração deve realizar-se numa unidade de cuidados intensivos ou num ambiente semelhante, garantindo uma monitorização clínica apertada e apropriada gestão médica em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o ajuste de dose, principalmente se for administrada mais do que uma dose de midazolam. |
| Alprazolam Clorazepato Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir) | As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando coadministrados com Invirase/ritonavir. | É necessária a monitorização cuidada dos doentes relativamente aos efeitos sedativos. Pode ser necessária a diminuição da dose da benzodiazepina. |
| Triazolam (saquinavir/ritonavir) | As concentrações de triazolam podem ser aumentadas quando coadministrado com Invirase/ritonavir. | Contraindicado em associação com Invirase/ritonavir devido ao risco de causar sedação potencialmente prolongada ou aumentada e depressão respiratória (ver secção 4.3). |
| <i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i> | | |
| Felodipina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, nimodipina, verapamil, amlodipina, nisoldipina, isradipina (saquinavir/ritonavir) | As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando coadministrados com Invirase/ritonavir. | Aconselha-se precaução e a monitorização clínica dos doentes. |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|--|--|---|
| <i>Corticoesteróides</i> | | |
| Dexametasona (saquinavir/ritonavir) | - A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. | Utilizar com precaução. É recomendada a monitorização da concentração plasmática do saquinavir (ver secção 4.4). |
| | - A dexametasona induz o CYP3A4 e pode diminuir as concentrações do saquinavir. | |
| Propionato de fluticasona 50 mcg qid, intranasal (ritonavir 100 mg bid) | Propionato de fluticasona ↑ Cortisol endógeno ↓ 86 % (82 %-89 %, IC 90 %) Podem esperar-se efeitos superiores quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes em tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A, como por exemplo a budesonida. Não são conhecidos os efeitos da exposição sistémica elevada da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir. | Não se recomenda a administração concomitante de saquinavir potenciado com propionato de fluticasona e outros corticoesteróides metabolizados via P450 3A (por exemplo a budesonida), a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose do glucocorticoide com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo a beclometasona). No caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose poderá ter que realizar-se por um período de tempo mais longo. |
| <i>Antagonista dos recetores da endotelina</i> | | |
| Bosentano | Não estudada. O uso concomitante de bosentano e saquinavir/ritonavir pode aumentar os níveis plasmáticos de bosentano. | Pode ser necessário ajuste da dose do bosentano. Quando o bosentano for administrado concomitantemente com saquinavir/ritonavir, a tolerabilidade do doente ao bosentano deve ser monitorizada. A monitorização do doente à terapêutica do VIH também é recomendada. |
| <i>Medicamentos que são substrato da glicoproteína-P</i> | | |
| <i>Digitálicos glicosídeos</i> | | |
| Digoxina 0,5 mg dose única (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC ₀₋₇₂ da digoxina ↑ 49 % C _{max} da digoxina ↑ 27 % Os níveis da digoxina podem variar ao longo do tempo. São de esperar grandes aumentos na concentração de digoxina quando o saquinavir/ritonavir é introduzido em doentes já tratados com digoxina. | Deve-se ter precaução quando o Invirase/ritonavir e a digoxina são coadministrados. A concentração plasmática da digoxina deve ser monitorizada e deve considerar-se a redução da dose de digoxina, caso necessário. |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|---|
| <i>Antagonistas dos recetores H₂ da histamina</i> | | |
| - Ranitidina (saquinavir/ritonavir) - Ranitidina (saquinavir não potenciado) | - A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. - AUC do saquinavir ↑ 67 % | - Este aumento não é considerado clinicamente relevante. Não se recomenda o ajuste de dose do saquinavir. |
| <i>Inibidores da HMG-CoA redutase</i> | | |
| Pravastatina Fluvastatina (saquinavir/ritonavir) | A interação não foi estudada. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não depende do CYP3A4. A interação através dos efeitos nas proteínas de transporte não pode ser excluída. | Interação desconhecida. Se não existir tratamento alternativo disponível, utilizar com monitorização cuidada (ver secção 4.4). |
| Sinvastatina Lovastatina (saquinavir/ritonavir) | Sinvastatina ↑↑ Lovastatina ↑↑ As concentrações plasmáticas são altamente dependentes do metabolismo pelo CYP3A4. | As concentrações aumentadas de sinvastatina e lovastatina têm sido associadas a rabdomiólise. A utilização destes medicamentos está contraindicada com Invirase/ritonavir (ver secção 4.3). |
| Atorvastatina (saquinavir/ritonavir) | A atorvastatina é menos dependente do metabolismo pelo CYP3A4. | Quando utilizada com Invirase/ritonavir, deve administrar-se a menor dose possível de atorvastatina e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado em relação a sinais/sintomas de miopatia (fraqueza muscular, dor muscular, aumento da creatinina quinase plasmática, ver secção 4.4). |
| <i>Imunossuppressores</i> | | |
| Tacrolímus | O tacrolímus é um substrato do CYP3A4 e da glicoproteína-P. É expectável que o uso concomitante de tacrolímus e saquinavir/ritonavir aumente os níveis plasmáticos de tacrolímus. O tacrolímus pode estar associado a <i>torsades de pointes</i> . | Contraindicado em associação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Ciclosporina Rapamicina (saquinavir/ritonavir) | As concentrações destes medicamentos aumentam várias vezes quando coadministrados com Invirase/ritonavir. | É necessária uma monitorização terapêutica cuidadosa destes imunossuppressores quando coadministrados com Invirase/ritonavir. |
| <i>Agonista adrenérgico beta-2 de longa duração</i> | | |
| Salmeterol | Prevê-se que o uso concomitante de salmeterol e saquinavir/ritonavir aumente os níveis plasmáticos de salmeterol. | Combinação não recomendada porque pode aumentar o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento QT, palpitações e taquicardia sinusal (ver secção 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|---|
| Analgésicos narcóticos | | |
| Metadona 60 a 120 mg qd (saquinavir/ ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC da metadona ↓ 19 % (9 % a 29 %, IC 90 %) Nenhum dos 12 doentes apresentou sintomas de abstinência. | Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Contraceptivos orais | | |
| Etinil estradiol (saquinavir/ritonavir) | A concentração de etinil estradiol pode ser diminuída quando coadministrado com Invirase/ritonavir. | Devem usar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando são coadministrados contraceptivos orais contendo estrogénio (ver secção 4.4). |
| Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (IFDE5) | | |
| - Sildenafil(saquinavir /ritonavir) | - A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. | |
| - Sildenafil 100 mg (dose única) (saquinavir não potenciado 1200 mg tid) | - Saquinavir ↔C _{máx} do sildenafil ↑ 140 %AUC do sildenafil ↑ 210 % - O sildenafil é um substrato do CYP3A4. | - Contraindicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Vardenafil (saquinavir/ritonavir) | As concentrações do vardenafil podem ser aumentadas quando coadministrado com Invirase/ritonavir. | Contraindicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Tadalafil (saquinavir/ritonavir) | As concentrações do tadalafil podem ser aumentadas quando coadministrado com Invirase/ritonavir. | Contraindicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Inibidores da bomba de protões | | |
| Omeprazol 40 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | AUC do saquinavir ↑ 82 % (44-131 %, IC 90 %) C _{max} do saquinavir ↑ 75 % (38-123 %, IC 90 %) Ritonavir ↔ | Combinação não recomendada. |
| Outros inibidores da bomba de protões (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid) | Não existe informação disponível sobre a administração concomitante de Invirase/ritonavir e outros inibidores da bomba de protões. | Combinação não recomendada. |
| Inibidores da tirosina quinase | | |
| Todos os inibidores da tirosina quinase com risco de prolongamento QT, por exemplo, dasatinib, sunitinib | A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada | Contraindicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Outros | | |
| Derivados de cravagem do centeio (por exemplo ergotamina, dihergotamina, ergonovina e metilergonovina) (saquinavir/ritonavir) | O Invirase/ritonavir pode aumentar a exposição aos derivados de cravagem do centeio e, conseqüentemente, aumentar o potencial para toxicidade aguda <i>destes</i> . | A utilização concomitante de Invirase/ritonavir e derivados de cravagem do centeio está contraindicada (ver secção 4.3). |
| - Sumo de toranja (saquinavir/ritonavir) | - A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. | |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|---|---|---|
| - Sumo de toranja (dose única) (saquinavir não potenciado) | - Saquinavir ↑ 50 % (concentração normal do sumo de toranja) - Saquinavir ↑ 100 % (concentração dupla do sumo de toranja) | - Este aumento não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário o ajuste de dose. |
| - Cápsulas de alho (saquinavir/ritonavir) | - A interação com Invirase/ritonavir não foi estudada. | |
| - Cápsulas de alho (dose aproximadamente equivalente a 2 dentes de alho de 4 g por dia) (saquinavir não potenciado 1200 mg tid) | - AUC do saquinavir ↓ 51 % C _{vale} do saquinavir ↓ 49 % (8 horas após a dose) C _{max} do saquinavir ↓ 54 %. | - Os doentes em tratamento com saquinavir não podem tomar cápsulas de alho devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e perda da resposta virológica e possível resistência a um ou mais componentes do regime antirretroviral. |
| - Hipericão (saquinavir/ritonavir) - Hipericão (saquinavir não potenciado) | - A interação com Invirase/ritonavir não foi estudada. - Os níveis plasmáticos do saquinavir não potenciado podem ser reduzidos pela administração concomitante de preparações contendo hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>). Isto deve-se à indução das enzimas metabolizantes do fármaco e/ou das proteínas transportadoras por parte do hipericão. | - As preparações contendo hipericão não devem ser administradas concomitantemente com Invirase. Se o doente estiver a tomar hipericão, deve-se parar a sua administração e verificar os níveis da carga viral e, se possível, os níveis do saquinavir. Os níveis do saquinavir podem aumentar depois da retirada do hipericão, podendo ser necessário o ajuste da dose do saquinavir. O efeito indutor do hipericão pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com o mesmo. |
| <u>Outras interações potenciais</u> | | |
| <u>Medicamentos que são substrato do CYP3A4</u> | | |
| Por exemplo dapsona, disopiramida, quinina, fentanilo e alfentanilo | Apesar de não se terem realizado estudos específicos, a coadministração de Invirase/ritonavir com medicamentos principalmente metabolizados pela via CYP3A4 pode originar concentrações plasmáticas aumentadas destes medicamentos. | Contraindicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| <u>Medicamentos de gastroenterologia</u> | | |
| Metoclopramida | Desconhece-se se os medicamentos que reduzem o tempo do trânsito gastrointestinal podem originar concentrações plasmáticas de saquinavir inferiores. | |
| Cisaprida (saquinavir/ritonavir) | Embora não tenham sido realizados estudos específicos, a coadministração de Invirase/ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pela via do CYP3A4 pode originar concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos. | Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |

| Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo) | Interação | Recomendações sobre a coadministração |
|--|------------------|--|
| Difemanilo (saquinavir/ritonavir) | | Contraindicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |
| Vasodilatadores (periféricos) | | |
| Vincamina i.v. | | Contraindicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao risco de arritmia cardíaca potencialmente fatal (ver secções 4.3 e 4.4). |

Legenda: ↓ reduzida, ↑ aumentada, ↔ inalterada, ↑↑ marcadamente aumentada

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: A avaliação dos estudos experimentais em animais não indica a existência de efeitos nocivos, diretos ou indiretos, relativos ao desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento peri- e pós-natal. A experiência clínica em mulheres grávidas é limitada: foram notificados, raramente, casos de malformações congénitas, anomalias e outras alterações (sem malformação congénita), em mulheres grávidas tratadas com saquinavir em associação com outros fármacos antirretrovíricos. No entanto, os dados disponíveis até à data são insuficientes e não permitem identificar riscos específicos para o recém-nascido. O saquinavir só deverá ser utilizado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o potencial risco para o feto (ver secção 5.3).

Amamentação: Não existem dados laboratoriais disponíveis, em espécies animais ou em humanos, sobre a secreção de saquinavir no leite. O potencial para reações adversas ao saquinavir em crianças amamentadas não pode ser avaliado, por isso, a amamentação deve ser descontinuada antes do tratamento com saquinavir. Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Invirase pode ter um efeito reduzido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Durante o tratamento com Invirase, foram notificados casos de tonturas, fadiga e insuficiência visual. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

Existem dados limitados obtidos a partir de dois estudos clínicos, realizados em 311 doentes durante pelo menos 48 semanas, que estudaram a segurança do saquinavir cápsula mole (1000 mg, duas vezes por dia) associado com uma baixa dose de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia).

Os acontecimentos adversos possivelmente relacionados com saquinavir, potenciado com ritonavir (i.e. reações adversas) mais frequentemente notificados foram: náusea, diarreia, fadiga, vômitos, flatulência e dor abdominal.

Os seguintes acontecimentos adversos foram registados com a gravidade máxima (graus 3 e 4): anemia, diabetes mellitus, diarreia, náusea, vômitos e fadiga.

Para conhecimento das recomendações em caso de ajuste de dose e das reações adversas medicamentosas associadas ao ritonavir e a outros medicamentos utilizados em associação ao saquinavir, aconselha-se a consulta, pelo médico, do Resumo das Características do Medicamento de cada um destes medicamentos.

b. Tabela de reações adversas

As reações adversas obtidas a partir de dois estudos principais do saquinavir cápsula mole (1000 mg, duas vezes por dia) associado com uma baixa dose de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia) durante pelo menos 48 semanas estão indicadas na Tabela 2. Estão igualmente incluídas reações adversas graves e não graves obtidas a partir de notificações espontâneas após a comercialização para as quais não se pode excluir uma relação causal com o saquinavir.

As reações adversas são apresentadas de acordo com o sistema MedDRA de classificação de órgãos. Os grupos de frequência segundo a convenção MedDRA são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); e muito raras ($< 1/10.000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Incidência de reações adversas e alterações laboratoriais significativas nos estudos clínicos e na experiência após a comercialização em doentes adultos

| Sistema de Órgãos Frequência da reação | Reações adversas |
|---|--|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | |
| Muito frequentes | Número de plaquetas diminuído |
| Frequente | Anemia, hemoglobina diminuída, número de linfócitos diminuído, número de glóbulos brancos diminuído |
| Pouco frequente | Neutropenia |
| <i>Deficiência da visão</i> | |
| Pouco frequente | Insuficiência visual |
| <i>Doenças do sistema imunitário</i> | |
| Frequente | Hipersensibilidade |
| <i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i> | |
| Muito frequente | Colesterolemia aumentada, triglicéridos no sangue aumentados |
| Frequente | Diabetes mellitus, anorexia, aumento do apetite |
| Pouco frequente | Diminuição do apetite |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i> | |
| Frequente | Diminuição da libido, perturbação do sono |
| <i>Doenças do sistema nervoso</i> | |
| Frequente | Parestesia, neuropatia periférica, tonturas, disgeusia, cefaleia |
| Pouco frequente | Sonolência, convulsões |
| <i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i> | |
| Frequente | Dispneia |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | |
| Muito frequente | Diarreia, náusea |
| Frequente | Vômitos, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal alta, obstipação, boca seca, dispepsia, eructação, flatulência, lábios secos, fezes moles |
| Pouco frequente | Pancreatite |
| <i>Afeções hepatobiliares</i> | |
| Muito frequente | Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, lipoproteína de baixa densidade aumentada |
| Frequente | Bilirrubina no sangue aumentada, amilasemia aumentada |
| Pouco frequente | Hepatite, icterícia |

| <i>Sistema de Órgãos</i> Frequência da reação | Reações adversas |
|---|--|
| <i>Doenças renais e urinárias</i> | |
| Frequente | Creatininemia aumentada |
| Pouco frequente | Alteração da função renal |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | |
| Frequente | Alopecia, pele seca, eczema, lipoatrofia, prurido, erupção cutânea |
| Pouco frequente | Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa |
| <i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos Conjuntivos</i> | |
| Frequente | Espasmos musculares |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de Administração</i> | |
| Frequente | Astenia, fadiga, aumento do tecido adiposo, mal-estar geral |
| Pouco frequente | Ulceração das mucosas |

c. Descrição de reações adversas selecionadas

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses, em doentes com hemofilia do tipo A e B tratados com inibidores da protease (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de aumento da CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiólise com os inibidores da protease, particularmente em associação com análogos nucleósidos. Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica de associação antirretroviral (TARC). A frequência da sua ocorrência é desconhecida (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

d. População pediátrica

Estão disponíveis dados limitados de segurança obtidos num estudo pediátrico (NV20911, n=18) em que foi estudada a segurança das cápsulas duras de saquinavir (50 mg/Kg bid, não excedendo 1000 mg bid) em combinação com uma dose baixa de solução oral de ritonavir (3 mg/Kg bid para um peso corporal entre 5 e <15 Kg, 2,5 mg/Kg bid para um peso corporal entre 15 e 40 Kg e 100 mg bid para um peso corporal > 40 Kg) em doentes pediátricos com 4 meses a 6 anos de idade.

Quatro doentes do estudo desenvolveram cinco acontecimentos adversos considerados relacionados com o tratamento. Estes acontecimentos foram vómitos (3 doentes), dor abdominal (1 doente) e diarreia (1 doente). Não foram observados acontecimentos adversos inesperados neste estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência sobre sobredosagem com saquinavir é limitada. A sobredosagem aguda ou crônica com saquinavir isolado não originou complicações major, em associação com outros inibidores da protease foram observados os seguintes sinais e sintomas de sobredosagem: fraqueza geral, fadiga, diarreia, náuseas, vômitos, queda do cabelo, secura da boca, hiponatremia, perda de peso e hipotensão ortostática. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com saquinavir. O tratamento da sobredosagem com saquinavir deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e do ECG e a observação do estado clínico do doente. Se estiver indicado, pode ser considerada a prevenção da absorção posterior. Uma vez que o saquinavir se liga fortemente às proteínas, não é provável que a diálise seja benéfica na remoção significativa da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Agente antivírico, código ATC J05A E01

Mecanismo de ação: A protease do VIH é uma enzima viral essencial necessária para a clivagem específica das poliproteínas virais gag e gag-pol. O saquinavir inibe seletivamente a protease do VIH, impedindo consequentemente a formação de partículas víricas infecciosas maduras.

Prolongamento QT e PR no eletrocardiograma: Os efeitos de doses terapêuticas (1000/100 mg duas vezes por dia) e supraterapêuticas (1500/100 mg duas vezes por dia) de Invirase/ritonavir no intervalo QT foram avaliados num estudo crossover com 4 grupos, em dupla ocultação, controlado com placebo e substância ativa (moxifloxacina 400 mg) em voluntários saudáveis de ambos os sexos com idades entre 18 e 55 anos (N=59). No Dia 3 de administração realizaram-se medições no ECG ao longo de um período de 20 horas. Foi escolhido o Dia 3, porque num estudo farmacocinético prévio de doses múltiplas ao longo de 14 dias, a exposição farmacocinética tinha sido máxima naquele dia. No Dia 3, os valores médios de $C_{máx.}$ foram aproximadamente 3 vezes e 4 vezes mais elevados com as doses terapêuticas e supraterapêuticas, respetivamente, que os valores médios de $C_{máx.}$ observados no estado estacionário com a dose terapêutica administrada a doentes com VIH. No Dia 3, o limite superior do intervalo de confiança de 95% (a uma cauda) para a diferença média máxima do QTcS corrigido aos valores de base pré-dose (QT corrigido pela frequência cardíaca específica do estudo) entre os braços da substância ativa e do placebo foi > 10 mseg para os dois grupos tratados com Invirase potenciado com ritonavir (ver os resultados na Tabela 3). Enquanto que a dose supraterapêutica de Invirase/ritonavir pareceu ter um efeito maior no intervalo QT do que a dose terapêutica de Invirase/ritonavir, não é certo que se tenha observado o efeito máximo para ambas as doses. No braço terapêutico e supraterapêutico 11% e 18% dos indivíduos, respetivamente, tiveram um QTcS compreendido entre 450 e 480 mseg. Não houve prolongamento QTc > 500 mseg nem *torsade de pointes* no estudo (ver também secção 4.4).

Tabela 3: Média máxima do ddQTcS[†] (mseg) ao dia 3 para a dose terapêutica de Inivirase/ritonavir, para a dose supraterapêutica de Inivirase/ritonavir e para a substância ativa de controlo moxifloxacina em voluntários saudáveis num estudo QT minucioso (TQT).

| Tratamento | Tempo após a dose | ddQTcS média | Erro padrão | Limite superior do IC 95% do ddQTcS |
|-------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|--|
| Inivirase/ritonavir 1000/100 mg BID | 12 horas | 18,86 | 1,91 | 22,01 |
| Inivirase/ritonavir 1500/100 mg BID | 20 horas | 30,22 | 1,91 | 33,36 |
| Moxifloxacina [^] | 4 horas | 12,18 | 1,93 | 15,36 |

[†] Diferença derivada do QTcS corrigido aos valores de base pré-dose entre os braços do tratamento ativo e placebo

[^] 400 mg foram administrados apenas no Dia 3

Nota: QTcS neste estudo foi $QT/RR^{0,319}$ para o sexo masculino e $QT/RR^{0,337}$ para o sexo feminino, que são semelhantes à correção de Fridericia ($QTcF=QT/RR^{0,333}$).

Neste estudo foi também observado, no Dia 3, um intervalo PR > 200 mseg em 40% e 47% dos indivíduos a receber Inivirase/ritonavir 1000/100 mg duas vezes por dia e 1500/100 mg duas vezes por dia, respetivamente. Foram observados intervalos PR > 200 mseg em 3 % dos indivíduos no grupo de controlo ativo (moxifloxacina) e em 5% no braço placebo. A média das alterações máximas do intervalo PR relativamente ao valor de base pré-dosagem foi 25 mseg no grupo tratado com 100 mg/100 mg duas vezes por dia de Inivirase potenciado com ritonavir e 34 mseg no grupo tratado com 1500/100 mg duas vezes por dia Inivirase potenciado com ritonavir (consultar também secção 4.4)

Os acontecimentos de síncope/pré-síncope ocorreram a uma taxa mais alta do que a prevista e foram observados com maior frequência sob tratamento com saquinavir (11 de 13). A relevância clínica destes resultados obtidos neste estudo em voluntários saudáveis para o uso de Inivirase/ritonavir em doentes infetados por VIH não é clara, mas devem evitar-se doses superiores a 1000/100 mg de Inivirase/ritonavir duas vezes por dia.

Foi avaliado num estudo observacional aberto de 2 semanas em 23 doentes infetados por VIH-1, sem terapêutica prévia a iniciarem a terapêutica com Inivirase/saquinavir, o efeito da iniciação do tratamento com um regime de administração de Inivirase/ritonavir 500/100 mg duas vezes por dia em associação com 2 NRTIs nos primeiros 7 dias de tratamento seguido de Inivirase/ritonavir 1000/100 mg duas vezes por dia em associação com 2 NRTIs nos 7 dias subsequentes no intervalo QTc, farmacocinética (PK) e carga viral. No tratamento modificado com Inivirase/ritonavir, as medições do ECG e da farmacocinética foram recolhidas nos Dias 3, 4, 7, 10 e 14 de tratamento. A variável primária do estudo foi a alteração máxima da média dos valores de base pré-dose do intervalo QTcF ($\Delta QTcF_{denso}$). Na primeira semana de tratamento, o regime modificado de Inivirase/ritonavir reduziu a média máxima do $\Delta QTcF_{denso}$ comparado com o mesmo valor em voluntários saudáveis que recebiam o regime de administração padrão de Inivirase/ritonavir no Dia 3 do estudo TQT (Tabela 4), baseado num estudo cruzado comparativo numa população diferente. Apenas 2/21 (9%) dos doentes, ao longo de todos os dias de estudo, tiveram uma alteração máxima da QTcF a partir da média dos valores de base pré-dose ≥ 30 mseg após a administração do regime modificado de Inivirase/ritonavir no tratamento da população de doentes infetados por VIH-1 sem tratamento prévio; e a alteração média máxima da média dos valores de base pré-dose no QTcF foi < 10 mseg ao longo de todos os dias de estudo. Estes resultados sugerem que a propensão para alterações do QTc é reduzida no regime de administração modificado de Inivirase/ritonavir, baseado num estudo cruzado comparativo numa população diferente (Tabela 4). Neste estudo, a proporção de doentes que apresentou um prolongamento do intervalo PR > 200 mseg variou entre 3/22 (14%) (dia 3) e 8/21 (38%) (dia 14).

Após o regime modificado de Inivirase/ritonavir, a exposição a saquinavir durante a primeira semana teve um pico no Dia 3 e diminuiu para a exposição mais baixa no Dia 7 com indução dos efeitos de

ritonavir, enquanto no Dia 14 os parâmetros da farmacocinética de saquinavir (após doses totais de Invirase/ritonavir na segunda semana) aproximaram-se do intervalo dos valores médios históricos do estado de equilíbrio de saquinavir nos doentes infetados por VIH-1 (Tabela 9). No regime modificado de Invirase/ritonavir a média da $C_{máx}$ de Invirase foi aproximadamente 53-83% mais baixa nos doentes infetados por VIH-1 ao longo dos dias de estudo, do que a média da $C_{máx}$ alcançada nos voluntários saudáveis, no Dia 3 do estudo TQT. Foram observadas diminuições contínuas no ARN-VIH em todos os doentes sem tratamento prévio que receberam o regime de administração modificado de Invirase/ritonavir durante o período de tratamento de 2 semanas, sugerindo a supressão do VIH viral durante o tempo do estudo. A eficácia a longo prazo não foi avaliada durante o regime modificado.

Tabela 4: Resumo dos Parâmetros do Electrocardiograma após administração do Regime Modificado de Invirase/ritonavir no Tratamento de Doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica prévia a iniciarem o tratamento com Invirase/ritonavir.

| Parâmetro | Dia 3 500/100 mg (n=22) | Dia 4 500/100 mg (n=21) | Dia 7 500/100 mg (n=21) | Dia 10 1000/100 mg (n=21) | Dia 14 1000/100 mg (n=21) | Estudo TQT Dia 3* (n=57) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Média Máxima $\Delta QTcF_{denso}$ mseg (SD) | 3,26 ± 7,01 | 0,52 ± 9,25 | 7,13 ± 7,36 | 11,97 ± 11,55 | 7,48 ± 8,46 | 32,2 ± 13,4 |
| Doentes com o máximo do $\Delta QTcF_{denso} \geq 30$ mseg (%) | 0 | 0 | 0 | 2/21 (9%) | 0 | 29/57 (51%) |

* Dados históricos do estudo QT minucioso conduzido em voluntários saudáveis.

Atividade antivírica in vitro: O saquinavir demonstra atividade antivírica contra um painel de estirpes laboratoriais e isolados clínicos do VIH-1, com valores típicos de CE_{50} e CE_{90} compreendidos entre 1 e 10 nM e 5 e 50 nM, respetivamente, sem diferença aparente entre o subtipo B e os subtipos não B. O correspondente CE_{50} sérico ajustado (50 % soro humano) variou entre 25 e 250 nM. Os isolados clínicos do VIH-2 demonstraram valores de CE_{50} compreendidos entre 0,3 e 2,4 nM.

Resistência

Atividade antivírica de acordo com o genótipo e fenótipo determinados na linha de base:

Os pontos de corte clínicos do genótipo e fenótipo preditivos da eficácia clínica do saquinavir potenciado com ritonavir foram determinados através das análises retrospectivas dos estudos clínicos RESIST 1 e 2 e da análise de uma grande coorte hospitalar (Marcelin et al 2007).

O fenótipo do saquinavir determinado na linha de base (alteração na suscetibilidade relativamente à referência, ensaio PhenoSense) demonstrou ser um fator preditivo do resultado virológico. Observou-se uma resposta virológica inicialmente diminuída quando a dimensão da alteração excedeu 2,3 vezes; enquanto que não se observou benefício virológico quando a dimensão da alteração excedeu 12 vezes.

Marcelin et al (2007) identificou nove codões de proteases (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) que foram associados a uma diminuição da resposta virológica com saquinavir/ritonavir (1000/100 mg duas vezes por dia) em 138 doentes sem terapêutica prévia com saquinavir. A presença de 3 ou mais mutações foi associada a uma resposta ao saquinavir/ritonavir reduzida. A associação entre o número destas mutações de resistência associadas ao saquinavir e a resposta virológica foi confirmada num estudo clínico independente (RESIST 1 e 2) envolvendo uma população de doentes com mais experiência terapêutica, da qual 54 % tinham recebido anteriormente saquinavir ($p=0,0133$, ver tabela 5). A mutação G48V, previamente identificada in vitro como uma mutação característica do saquinavir, esteve presente em vírus de três doentes na linha de base, sendo que nenhum dos três respondeu à terapêutica.

Tabela 5: Resposta virológica ao saquinavir/ritonavir estratificada de acordo com o número de mutações de resistência associadas ao saquinavir no início.

| Número de mutações de resistência associadas ao saquinavir na linha de base * | Marcelin et al (2007) População sem terapêutica prévia com saquinavir | | RESIST 1 & 2 População sem terapêutica prévia/com experiência prévia com saquinavir | |
|---|--|---|--|--|
| | N=138 | Alteração no ARN VIH-1 plasmático inicial às <u>semanas 12-20</u> | N=114 | Alteração no ARN VIH-1 plasmático inicial na <u>semana 4</u> |
| 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 |

* *Mutações do resultado de mutação do saquinavir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M*

Resultados clínicos dos estudos com doentes sem terapêutica prévia e com terapêutica prévia

No estudo MaxCmin 1, a segurança e eficácia do saquinavir cápsulas moles/ritonavir 1000/100 mg, duas vezes por dia, mais 2 NRTIs/inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs) foram comparadas ao indinavir/ritonavir 800/100 mg, duas vezes por dia, mais 2 NRTIs/NNRTIs, em mais de 300 doentes (doentes com tratamento prévio com inibidores da protease e doentes sem tratamento prévio com inibidores da protease). Considerando a transferência do tratamento inicialmente atribuído como recidiva virológica, a associação de saquinavir com ritonavir originou uma atividade virológica superior, comparando com o braço de indinavir e ritonavir.

No estudo MaxCmin2 com 324 doentes (doentes com tratamento prévio com inibidores da protease e doentes sem tratamento prévio com inibidores da protease) a segurança e eficácia do saquinavir cápsulas moles/ritonavir 1000/100 mg, duas vezes por dia, em associação a 2 NRTIs/NNRTIs foram comparadas com lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes por dia, em associação com 2NRTIs/NNRTIs. Nenhum dos doentes incluídos no braço de lopinavir/ritonavir esteve exposto ao lopinavir antes da randomização, enquanto que 16 doentes no braço do saquinavir/ritonavir estiveram anteriormente expostos ao saquinavir.

Tabela 6: Demografia dos indivíduos dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2[†]

| | MaxCmin1 | | MaxCmin2 | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | SQV/r N=148 | IDV/r N=158 | SQV/r N=161 | LPV/r N=163 |
| Sexo Masculino | 82 % | 74 % | 81 % | 76 % |
| Raça (Branca/Negra/Asiática) % | 86/9/1 | 82/12/4 | 75/19/1 | 74/19/2 |
| Idade, média, anos | 39 | 40 | 40 | 40 |
| Categoria C CDC (%) | 32 % | 28 % | 32 % | 31 % |
| Sem tratamento prévio com antirretrovirais (%) | 28 % | 22 % | 31 % | 34 % |
| Sem tratamento prévio com IPs (%) | 41 % | 38 % | 48 % | 48 % |
| Mediana do ARN VIH-1 na linha de base, log ₁₀ cópias/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 da contagem de células CD4 ⁺ na linha de base, cel/mm ³ (IQR) | 272 (135-420) | 280 (139-453) | 241 (86-400) | 239 (95-420) |

[†] Informação obtida a partir do relatório do ensaio clínico

Tabela 7: Resultados dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2[†], na semana 48.

| Resultados | MaxCmin1 | | MaxCmin2 | |
|---|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | SQV/r | IDV/r | SQV/r | LPV/r |
| Doentes que iniciaram o tratamento prescrito, n (%) | 148 (94 %) | 158 (99 %) | 161 (94 %) | 163 (98 %) |
| Doentes que descontinuaram o tratamento prescrito, n (%) | 40 (27 %) | 64 (41 %) | 48 (30 %) | 23 (14 %) |
| | P=0,01 | | P=0,001 | |
| Recidiva virológica ITT/e* [#] | 36/148 (24 %) | 41/158 (26 %) | 53/161 (33 %) | 29/163 (18 %) |
| | P=0,6 | | P=0,002 | |
| Proporção com carga viral < 50 cópias/ml na semana 48, ITT/e [#] | 97/144 (67 %) | 106/154 (69 %) | 90/158 (57 %) | 106/162 (65 %) |
| | P >0,05 [‡] | | P=0,12 | |
| Proporção com carga viral < 50 cópias/ml na semana 48, “Em tratamento” | 82/104 (79 %) | 73/93 (78 %) | 84/113 (74 %) | 97/138 (70 %) |
| | P>0,05 [‡] | | P=0,48 | |
| Aumento médio do valor de contagem de células CD4 na semana 48 (cel/mm ³) | 85 | 73 | 110 | 106 |

* Para ambos os estudos: Para doentes a iniciar o estudo com carga viral < 200 cópias/ml, a recidiva viral é definida com um valor de carga viral \geq 200 cópias/ml. MaxCmin1: Para os doentes a iniciar o estudo com valores de carga viral \geq 200 cópias/ml, a recidiva viral é definida como qualquer aumento da carga viral \geq 0,5 logs e/ou carga viral \geq 50000 cópias/ml na semana 4, \geq 5000 cópias/ml na semana 12 ou \geq 200 cópias/ml na semana 24 ou depois. MaxCmin2: qualquer aumento \geq 0,5 log numa visita específica; redução \leq 0,5 log se a carga viral for \geq 200 cópias/ml na semana 4; redução \leq 1,0 log a partir da linha de base do estudo (*baseline*) se a carga viral for \geq 200 cópias/ml na semana 12 e carga viral \geq 200 cópias/ml na semana 24.

ITT/e = “Intenção de tratar”/expostos

† Informação obtida a partir do relatório do ensaio clínico

‡ Informação obtida a partir da publicação do MaxCmin1

Resultados clínicos de estudos pediátricos

A farmacocinética, a segurança e a atividade do saquinavir foram avaliadas num estudo aberto multicêntrico, em 18 crianças maiores de 4 meses e menores de 6 anos de idade, às quais foi administrado saquinavir (50 mg/kg bid até à dose adulta de 1000 mg bid) em combinação com uma solução oral de ritonavir (3 mg/kg bid para um peso corporal de 5 a 15 kg, 2,5 mg/kg bid para um peso corporal entre 15 e 40 kg e 100 mg bid para um peso corporal > 40 kg) e 2 ou mais ARVs de suporte. Os bebés e as crianças foram estratificados em 2 grupos: Grupo A “Baixo Grupo Etário” de 4 meses a 2 anos (n=5) e Grupo B “Alto Grupo Etário” de 2 a 6 anos de idade (n=13).

No “Alto Grupo Etário” o número de doentes com carga viral <400 cópias/mL à semana 48 foi de 11 em 13. O número de doentes com carga viral <50 cópias/mL após o mesmo período foi de 9 em 13. A contagem de linfócitos CD4 (expressa em percentagem média de CD4) aumentou em média 2,97 % durante o mesmo período de 48 semanas. A dimensão do estudo foi demasiado reduzida para permitir retirar conclusões acerca do benefício clínico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O saquinavir é essencialmente metabolizado pelo CYP3A4. O ritonavir inibe o metabolismo do saquinavir, aumentando (potenciando) assim os níveis plasmáticos do saquinavir.

Absorção : Em doentes adultos infetados pelo VIH, Invirase em associação com ritonavir nas doses 1000/ 100 mg, duas vezes por dia, origina exposições sistémicas de saquinavir durante um período de 24 horas, semelhantes ou superiores às atingidas com saquinavir cápsulas moles (1200 mg, três vezes por dia) (ver Tabela 8). A farmacocinética do saquinavir é estável durante um tratamento prolongado.

Tabela 8: AUC média (%CV), C_{max} e C_{min} do saquinavir em doentes, após doses múltiplas de Invirase, saquinavir cápsulas moles, Invirase/ritonavir e saquinavir cápsulas moles/ritonavir

| Tratamento | N | AUC τ (ng.h/ml) | AUC $_{0-24}$ (ng.h/ml) [†] | C_{max} (ng/ml) | C_{min} (ng/ml) |
|---|----|--------------------------------|---|------------------------|------------------------------------|
| Invirase (cápsula), 600 mg, tid | 10 | 866 (62) | 2,598 | 197 (75) | 75 (82) |
| Saquinavir cápsula mole, 1200 mg, tid | 31 | 7,249 (85) | 21,747 | 2,181 (74) | 216 (84) |
| Invirase (comprimido), 1000 mg bid, mais ritonavir 100 mg bid* (em jejum) | 22 | 10,320 (2,530-30,327) | 20,640 | 1509 (355-4,101) | 313 (70-1,725) ^{††} |
| Invirase (comprimido), 1000 mg bid, mais ritonavir 100 mg bid* (refeição rica em gordura) | 22 | 34,926 (11,826- 105,992) | 69,852 | 5208 (1,536-14,369) | 1,179 (334-5,176) ^{††} |

τ = intervalo entre administrações, isto é, 8 horas para o regime tid e 12 horas para o regime bid

C_{min} = a concentração plasmática observada no final do intervalo entre cada dose

bid = duas vezes por dia

tid = três vezes por dia

* resultados representam a média geométrica (min-max)

[†] derivado de regimes de dose tid ou bid

^{††} valores de C_{vale}

A biodisponibilidade absoluta foi, em média, de 4 % (CV 73 %, intervalo: 1 % a 9 %) em 8 voluntários saudáveis, que receberam doses únicas de 600 mg (3 x 200 mg cápsula) de Invirase após um pequeno-almoço pesado. Pensa-se que a baixa biodisponibilidade pode ser devida à associação de uma incompleta absorção e um extenso metabolismo de 1ª passagem. O pH gástrico mostrou ser apenas um componente menor, no enorme aumento da biodisponibilidade observado quando administrado com alimentos. A biodisponibilidade absoluta do saquinavir coadministrado com ritonavir não foi estabelecida no Homem.

A bioequivalência das cápsulas e os comprimidos revestidos por película de Invirase, em associação ao ritonavir, foi demonstrada na presença de alimentos.

Em doentes não previamente tratados a terapêutica farmacológica eficaz está associada a um valor de C_{min} de aproximadamente 50 ng/ml e a uma AUC $_{0-24}$ de aproximadamente 20000 ng·h/ml. Em doentes previamente tratados a terapêutica farmacológica eficaz está associada a um valor de C_{min} de aproximadamente 100 ng/ml e a uma AUC $_{0-24}$ de aproximadamente 20000 ng·h/ml.

No tratamento de doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica prévia a iniciarem o tratamento com um regime de administração de Invirase/ritonavir modificado de Invirase 500 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg duas vezes por dia nos primeiros 7 dias de tratamento e com aumento para Invirase 1000 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg duas vezes por dia nos 7 dias subsequentes, a exposição sistémica a saquinavir geralmente aproximou-se ou excedeu o intervalo dos valores em estado de equilíbrio históricos com o regime de administração padrão de Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg bid, ao longo dos dias de estudo (ver tabelas 8 e 9).

Tabela 9: Média (% CV) dos Parâmetros farmacocinéticos após administração do Regime Modificado de Inivirase/ritonavir no Tratamento de doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica prévia a iniciarem o tratamento com Inivirase/ritonavir.

| Parâmetro | Dia 3 500/100 mg (n=22) | Dia 4 500/100 mg (n=21) | Dia 7 500/100 mg (n=21) | Dia 10 1000/100 mg (n=21) | Dia 14 1000/100 mg (n=21) |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| AUC ₀₋₁₂ (ng*hr/ml) | 27100 (35,7) | 20300 (39,9) | 12600 (54,5) | 34200 (48,4) | 31100 (49,6) |
| C _{max} (ng/ml) | 4030 (29,1) | 2960 (40,2) | 1960 (53,3) | 5300 (36,0) | 4860 (46,8) |
| C ₁₂ (ng/ml) | 899 (64,9) | 782 (62,4) | 416 (98,5) | 1220 (91,6) | 1120 (80,9) |

Estudos *in vitro* demonstraram que o saquinavir é um substrato para a gp-P.

Efeito dos alimentos: Num estudo cruzado realizado em 22 doentes infetados pelo VIH e tratados com Inivirase/ritonavir 1000 mg/100 mg, duas vezes por dia, com administração de três doses consecutivas em jejum ou após uma refeição rica em gordura/ rica em calorias (46 g de gordura; 1,091 Kcal), a AUC₀₋₁₂, C_{max} e C_{vale} do saquinavir em jejum foram cerca de 70 por cento mais baixas do que as observadas após a ingestão de uma refeição rica em gordura. Todos os doentes, à exceção de um, atingiram valores de C_{vale} de saquinavir acima do limiar terapêutico (100 ng/ml) em condições de jejum. Não houve diferenças clinicamente significativas no perfil farmacocinético do ritonavir em condições de jejum e após a ingestão de alimentos, mas a C_{vale} do ritonavir (mediana geométrica 245 vs 348 ng/ml) foi mais baixa em jejum do que após a ingestão de alimentos. Inivirase/ritonavir deve ser administrado com ou após a ingestão de alimentos.

Distribuição no adulto: O saquinavir distribui-se largamente nos tecidos. O volume de distribuição médio, no estado de equilíbrio, após administração intravenosa de uma dose de 12 mg de saquinavir foi de 700 l (CV 39 %). Foi demonstrado que o saquinavir se liga aproximadamente 97 % às proteínas plasmáticas, até 30 µg/ml. Em dois doentes a receber 600 mg de Inivirase três vezes por dia, as concentrações do saquinavir no líquido cerebrospinal foram negligenciáveis, quando comparadas com as concentrações das amostras de plasma correspondentes.

Biotransformação e eliminação no adulto: Estudos *in vitro* em que se usaram microssomas hepáticos humanos têm mostrado que o metabolismo do saquinavir é mediado pelo citocromo P450 com a isoenzima específica CYP3A4, responsável por mais de 90 % do metabolismo hepático. Baseado em estudos *in vitro*, o saquinavir é rapidamente metabolizado numa gama de compostos inativos mono- e di-hidroxilados. Num estudo de balanço de massa usando 600 mg de saquinavir-C14 (n = 8), foram recolhidas nas fezes e urina após 4 dias de administração oral, 88 % e 1 %, respetivamente, da radioatividade administrada. Em mais 4 indivíduos administrou-se 10,5 mg de saquinavir-C14 por via endovenosa, e recolheu-se nas fezes e urina, 81 % e 3 %, respetivamente, da radioatividade administrada por via endovenosa, após 4 dias de administração. Em estudos de balanço de massa, após administração oral de saquinavir, 13 % do saquinavir plasmático circulante apresentou-se como composto inalterado e o restante como metabolitos. Após administração intravenosa, 66 % do saquinavir circulante está presente como composto inalterado e o restante como metabolitos sugerindo que o saquinavir sofre um extenso metabolismo de 1ª passagem. Experiências *in vitro* mostraram que o metabolismo hepático do saquinavir é saturável para concentrações superiores a 2 µg/ml. A depuração sistémica do saquinavir foi elevada, 1,14 l/h/kg (CV 12 %), ligeiramente acima do fluxo plasmático hepático, e constante após doses endovenosas de 6, 36 e 72 mg. O tempo de residência médio do saquinavir foi de 7 horas (n=8).

Populações especiais

Efeito do sexo (masculino/ feminino) no tratamento com Inivirase/ritonavir: No estudo de bioequivalência que comparou Inivirase 500 mg, comprimidos revestidos por película com Inivirase 200 mg cápsulas, ambos em associação com o ritonavir, observou-se uma diferença entre os dois sexos, sendo que a exposição ao saquinavir foi mais elevada nas mulheres do que nos homens (AUC 56 % superior, em média e C_{max} 26 % superior, em média). Neste estudo, não houve evidência de que a idade ou o peso corporal explicasse a diferença entre os sexos. Os poucos dados disponíveis referentes a estudos clínicos controlados realizados com a posologia aprovada, não indicam que haja uma diferença major entre homens e mulheres, no que diz respeito à eficácia e ao perfil de segurança.

Doentes com compromisso hepático: o efeito do compromisso hepático na farmacocinética do estado estacionário do saquinavir/ritonavir (1000 mg/100 mg duas vezes por dia durante 14 dias) foi investigado em 7 doentes infetados por HIV com compromisso hepático moderado (Grau B Child Pugh pontuação 7 a 9). O estudo incluiu um grupo de controlo de 7 doentes infetados por HIV com função hepática normal emparelhados com doentes com compromisso hepático por idade, sexo, peso e consumo de tabaco. Os valores médios (coeficiente de variação em % entre parêntesis) da AUC_{0-12} e da C_{max} de saquinavir foram 24,3 (102%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ e 3,6 (83%) $\mu\text{g}/\text{ml}$, respetivamente, para os doentes infetados por HIV com compromisso hepático moderado. Os valores correspondentes no grupo de controlo foram 28,5 (71%) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ e 4,3 (68%) $\mu\text{g}/\text{ml}$. A razão da média geométrica (a razão entre os parâmetros farmacocinéticos nos doentes com compromisso hepático e os parâmetros nos doentes com função hepática normal) (intervalo de confiança de 90%) foi 0,7 (0,3 a 1,6) para ambas a AUC_{0-12} e a C_{max} , o que sugere uma redução de aproximadamente 30% na exposição farmacocinética nos doentes com compromisso hepático moderado. Os resultados baseiam-se em concentrações totais (ligadas e não ligadas às proteínas). As concentrações não ligadas às proteínas no estado estacionário não foram avaliadas. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático moderado, com base em dados limitados. Recomenda-se a monitorização apertada da segurança (incluindo dos sinais de arritmia cardíaca) e da resposta virológica, devido à variabilidade de exposição aumentada nesta população (ver as secções 4.2 e 4.4).

Doentes pediátricos: está disponível informação sobre a farmacocinética no estado estacionário de doentes pediátricos infetados pelo VIH que participaram no estudo NV20911. Neste estudo, 5 doentes tinham < 2 anos de idade e 13 doentes tinham entre 2 anos e < 6 anos de idade e receberam 50 mg/kg de saquinavir bid (não excedendo 1000 mg bid) potenciado com 3 mg/kg de ritonavir para doentes com um peso corporal entre 5 e <15 kg ou 2,5 mg/kg para doentes com um peso corporal entre 15 e 40 kg (não excedendo 100 mg bid). Dezasseis das 18 crianças não conseguiram engolir as cápsulas de Inivirase e receberam a medicação mediante abertura das cápsulas e mistura do conteúdo em diversos veículos. Os parâmetros da exposição farmacocinética para o “Alto Grupo Etário” estão listados na Tabela 10. Os resultados para o “Baixo Grupo Etário” não são apresentados uma vez que os dados são limitados, dada a pequena dimensão do grupo.

Tabela 10 Parâmetros farmacocinéticos do saquinavir no estado estacionário em doentes pediátricos infetados pelo VIH

| | | | Média \pm DP (% CV) Parâmetros farmacocinéticos do Saquinavir* | | |
|---------|---------------------|----|--|-----------------------|-----------------------|
| Estudo | Grupo etário (Anos) | N | AUC_{0-12h} (ng•h/mL) | C_{trough} (ng/mL) | C_{max} (ng/mL) |
| NV20911 | 2 a < 6 anos | 13 | 38000 \pm 18100 (48%) | 1860 \pm 1060 (57%) | 5570 \pm 2780 (50%) |

* Todos os parâmetros normalizados a uma dose de 50 mg/kg

As exposições ao saquinavir no estado estacionário observadas nos ensaios pediátricos foram substancialmente mais elevadas do que nos dados históricos em adultos onde se observaram prolongamentos dos intervalos QTc e PR dependentes da dose e da exposição ao fármaco (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda e crónica: O saquinavir foi bem tolerado nos estudos de toxicidade oral aguda e crónica realizados no ratinho, rato, cão e saquim.

Mutagénesis: Os estudos de genotoxicidade e mutagenicidade, com e sem ativação metabólica conforme apropriado, demonstraram que o saquinavir não tem atividade mutagénica *in vitro* quer em células bacterianas (teste de Ames) ou de mamíferos (teste V79/HPRT no pulmão de hamster chinês). O saquinavir não induz lesões cromossómicas *in vivo* no teste de micronúcleo no ratinho ou *in vitro* em linfócitos periféricos sanguíneos humanos e não induz lesões primárias no ADN *in vitro* no teste da síntese não programada de ADN.

Carcinogénese: Não houve evidência de atividade carcinogénica após administração de mesilato de saquinavir durante 96 a 104 semanas no rato e ratinho. As exposições plasmáticas (valores da AUC) em ratos (dose máxima de 1000 mg/kg/dia) e em ratinhos (dose máxima de 2500 mg/kg/dia) foram inferiores às exposições plasmáticas esperadas obtidas em humanos com a dose clínica recomendada de Invirase potenciado com ritonavir.

Toxicidade reprodutiva: A fertilidade e o desenvolvimento perinatal e pós-natal não foram afetados, e não se observaram efeitos embriotóxicos / teratogénicos em ratos ou coelhos com exposições plasmáticas inferiores às alcançadas em humanos com a dose clínica recomendada de Invirase potenciado com ritonavir. Os estudos de distribuição nestas espécies mostraram que a transferência placentária do saquinavir é reduzida (menos de 5% da concentração plasmática materna).

Farmacologia de segurança: A condução *in vitro* no canal de potássio cardíaco humano clonado (hERG) foi inibida em 75% por 30 µM de saquinavir. Saquinavir inibiu quer a condução hERG quer a condução no canal Ca⁺⁺ tipo-L com CI50s de 4,7 e 6,3 µM, respetivamente. Num estudo de distribuição miocárdica no rato, a acumulação de saquinavir observada no coração foi aproximadamente o dobro da observada no plasma, após coadministração de saquinavir e ritonavir. A relevância clínica destes resultados pré-clínicos é desconhecida, no entanto, foram observadas anomalias da condução e da repolarização cardíaca no homem com a combinação terapêutica de saquinavir e de ritonavir (ver secção 4.4 e 5.1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina,
Croscarmelose sódica,
Povidona,
Lactose (mono-hidratada),
Estearato de magnésio.

Revestimento do comprimido:

Hipromelose,
Dióxido de titânio (E 171),
Talco,
Triacetina,
Óxido de ferro amarelo e vermelho (E 172).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de plástico (HDPE – polietileno de alta densidade) contendo 120 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais de eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/026/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 4 de outubro de 1996
Data da última renovação: 4 de outubro de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell Str. 1,
79639 Grenzach – Wyhlen,
Alemanha.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº7 do artigo 107º C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO DA EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Invirase 500 mg comprimidos revestidos por película
Saquinavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de saquinavir sob a forma de mesilato de saquinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém 38,5 mg de lactose (mono-hidratada), corantes (dióxido de titânio E 171, óxido de ferro E 172) e outros componentes. Para mais informações ver o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/026/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

invirase 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**TEXTO DO RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Invirase 500 mg comprimidos revestidos por película
Saquinavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de saquinavir sob a forma de mesilato de saquinavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém 38,5 mg de lactose (mono-hidratada), corantes (dióxido de titânio E 171, óxido de ferro E 172) e outros componentes. Para mais informações ver o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/96/026/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

invirase 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Invirase 500 mg comprimidos revestidos por película Saquinavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Invirase e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Invirase
3. Como tomar Invirase
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Invirase
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Invirase e para que é utilizado

Invirase contém a substância ativa saquinavir que é um agente antivírico. Pertence à classe dos medicamentos denominados inibidores da protease e destina-se ao tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Invirase é utilizado por doentes adultos infetados pelo VIH-1. Invirase é prescrito para ser utilizado em associação com o ritonavir (Norvir) e com outros medicamentos antirretrovíricos.

2. O que precisa de saber antes de tomar Invirase

Não tome Invirase se:

- tem uma alergia ao saquinavir, ritonavir ou a qualquer um dos outros componentes deste medicamento (ver “Invirase contém lactose” abaixo nesta secção e “Qual a composição de Invirase” na Secção 6)
- tem algum problema de coração, possivelmente de nascença, que seja visível num eletrocardiograma (ECG, registo elétrico do coração)
- tem uma frequência cardíaca muito lenta (bradicardia)
- tem um coração fraco (insuficiência cardíaca)
- tem história de batimento cardíaco irregular (arritmias)
- tem um desequilíbrio salino no sangue, especialmente concentrações baixas de potássio no sangue (hipocaliemia), que não esteja atualmente corrigido por um tratamento
- tem problemas graves do fígado, tais como icterícia, hepatite ou insuficiência hepática – presença de líquido no abdómen, confusão mental ou sangramento do esófago (via que liga a boca ao estômago)
- tem tomou recentemente rilpivirina, um medicamento para o VIH.

Não tome Invirase se alguma das situações acima mencionadas se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Invirase.

Não tome Invirase se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

Qualquer medicamento que possa alterar o seu batimento cardíaco, tal como:

- determinados medicamentos contra o VIH, como atazanavir, lopinavir, rilpivirina
- determinados medicamentos para o coração - amiodarona, bepridilo, disopiramida, dofetilida, flecainida, hidroquinidina, ibutilida, lidocaína, propafenona, quinidina, sotalol
- determinados medicamentos para a depressão - amitriptilina, imipramina, trazodona, maprotilina
- medicamentos para outros problemas graves de saúde mental - tais como clozapina, haloperidol, mesoridazina, fenotiazinas, sertindol, sultoprida, tioridazina, ziprasidona
- determinados medicamentos contra infeções - tais como claritromicina, dapsona, eritromicina, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina
- determinados medicamentos fortes contra a dor (narcóticos) - tais como alfentanilo, fentanilo, metadona
- medicamentos para a disfunção erétil - sildenafil, vardenafil, tadalafil
- determinados medicamentos usados para diversas situações: cisaprida, difemanilo, mizolastina, quinina, vincamina
- determinados medicamentos usados para evitar a rejeição de novos órgãos após uma operação de transplante, como o tacrolimus
- determinados medicamentos para tratar os sintomas da hiperplasia benigna da próstata (um aumento do tamanho da próstata), tais como a alfuzosina
- determinados medicamentos utilizados frequentemente para sintomas alérgicos como a terfenadina o astemizol
- determinados medicamentos para problemas graves de saúde mental tais como pimozida
- determinados medicamentos (chamados inibidores da tirosina quinase) utilizados para tratar diferentes tipos de cancro como o dasatinib e sunitinib.

Alguns dos seguintes outros medicamentos:

- derivados da cravagem do centeio – para enxaquecas
- triazolam e midazolam (tomado pela boca) - para ajudar a adormecer ou para aliviar a ansiedade
- rifampicina - para prevenir ou tratar a tuberculose
- sinvastatina e lovastatina - para baixar o colesterol no sangue
- quetiapina – utilizada para o tratamento da esquizofrenia, doença bipolar e síndrome depressiva major
- lurasidona - utilizada para o tratamento da esquizofrenia.

Não tome Invirase com nenhum outro medicamento, a não ser que fale com o seu médico em primeiro lugar. Os medicamentos acima indicados podem causar efeitos secundários graves caso sejam tomados em conjunto com Invirase.

Não tome Invirase se alguma das situações acima mencionadas se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Invirase.

Advertências e precauções

Deve saber que Invirase/ritonavir não constitui uma cura para a infeção pelo VIH e que pode continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH. Deve por isso permanecer sob os cuidados do seu médico enquanto toma Invirase/ritonavir.

Atualmente a informação existente sobre a utilização do Invirase/ritonavir em crianças e em adultos com mais de 60 anos de idade é limitada.

Ritmos cardíacos anormais (arritmias):

Invirase pode alterar o batimento do seu coração – o que pode ser grave. Tal pode acontecer, especialmente se for mulher ou idoso.

- Se estiver a tomar algum medicamento que diminua os níveis de potássio no sangue, fale com o seu médico antes de tomar Invirase.
- **Contacte o seu médico imediatamente, se tiver palpitações ou um batimento cardíaco irregular durante o tratamento.** O seu médico pode querer fazer um ECG para verificar o seu batimento cardíaco.

Outras doenças

Algumas doenças que pode ter, ou ter tido, exigem um cuidado especial antes ou durante a ingestão de Invirase/ritonavir. Deste modo, antes de tomar este medicamento deverá dizer ao seu médico se tem diarreia ou se tem alergias (ver Secção 4) ou caso seja intolerante a alguns açúcares (ver Secção “Invirase contém lactose”).

Doença renal: Consulte o seu médico, caso tenha antecedentes de doença renal.

Doença do fígado: Por favor, consulte o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado. Doentes com hepatite crónica B ou C e tratados com fármacos antirretrovirais estão em maior risco de vir a ter efeitos secundários hepáticos graves e potencialmente fatais, podendo ser necessária a realização de análises ao sangue para controlo do funcionamento do fígado.

Infeção: Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devam a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, por favor informe imediatamente o seu médico (ver Secção 4).

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Problemas ósseos: Alguns doentes em tratamento com terapêutica de associação antirretroviral podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte de tecido ósseo provocada por falta de fluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica de associação antirretroviral, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, moimha e dor nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Outros medicamentos e Invirase

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Invirase/ritonavir *pode ser tomado* com vários outros medicamentos que são normalmente utilizados na infeção pelo VIH.

Há alguns medicamentos que não podem ser tomados com Invirase/ritonavir (ver acima secção “ Não tome Invirase se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos”). Há também alguns medicamentos que *exigem uma redução posológica* desse medicamento, do Invirase ou do ritonavir (ver abaixo secção “Os medicamentos que podem interagir com o saquinavir ou ritonavir incluem:”).

Peça ao seu médico ou farmacêutico mais informações sobre a toma de Invirase/ritonavir com outros medicamentos.

Os medicamentos que podem interagir com o saquinavir ou ritonavir incluem:

- outros medicamentos contra o VIH – tais como, nelfinavir, indinavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, maraviroc, cobicistate
- alguns medicamentos que afetam o sistema imunitário - tais como ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus
- vários esteroides – tais como, dexametasona, etinil estradiol, fluticasona
- alguns medicamentos para o coração - tais como, bloqueadores dos canais de cálcio, quinidina, digoxina
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol no sangue - tais como estatinas
- antifúngicos - cetoconazol, itraconazol, fluconazol, miconazol
- anticonvulsivantes – tais como, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina
- fármacos sedativos – tais como, midazolam administrado por injeção
- alguns antibióticos - tais como quinupristina/dalfopristina, rifabutina, ácido fusídico
- medicamentos para tratamento da depressão - tais como nefazodona, antidepressivos tricíclicos
- medicamentos anticoagulantes - varfarina
- preparações à base de plantas contendo hipericão ou cápsulas de alho
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de doenças relacionadas com o ácido no estômago – tais como omeprazol ou outros inibidores da bomba de prótons
- medicamentos para tratar a asma ou outras doenças do tórax tais como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), tais como salmeterol
- medicamentos para a gota, tais como colquicina
- medicamentos usados para tratar a tensão arterial alta nas artérias dos pulmões (uma doença chamada hipertensão arterial pulmonar), tais como bosentano.

Assim, não deve tomar Invirase/ritonavir simultaneamente com outros medicamentos sem o consentimento do seu médico.

Se estiver a tomar um contraceptivo oral para prevenir a gravidez, deve utilizar um tipo de contraceção adicional ou diferente, uma vez que o ritonavir pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

Invirase com alimentos e bebidas

Invirase tem de ser tomado ao mesmo tempo que o ritonavir, com ou após a ingestão de alimentos.

Gravidez e amamentação

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento. Deverá informar o seu médico se está grávida ou se pretende engravidar. Este medicamento só deverá ser tomado durante a gravidez por indicação do seu médico.

A amamentação *não é recomendada* em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, *deve falar com* o seu médico *o mais rapidamente possível*.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foi estudado o efeito do Invirase na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, durante o tratamento com Invirase, foram notificadas tonturas, fadiga e insuficiência visual. Se já sentiu estes sintomas, não conduza nem utilize máquinas.

Invirase contém lactose

Cada comprimido revestido por película contém 38,5 mg de lactose (mono-hidratada). Se tiver sido informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Invirase

Tome este medicamento sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Invirase apresenta-se sob a forma de um comprimido revestido por película de 500 mg. O seu médico irá prescrever Invirase em associação com ritonavir (Norvir) e com outros medicamentos para o VIH.

Como tomar

- Tome Invirase ao mesmo tempo que tomar as suas cápsulas de ritonavir (Norvir).
- Tome os seus comprimidos revestidos por película de Invirase com os alimentos ou depois dos alimentos.
- Engolir inteiros com água.

Que quantidade tomar

Dose padrão

- Tome dois comprimidos revestidos por película de 500 mg de Invirase duas vezes por dia.
- Tome uma cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir) duas vezes por dia.

Se este é o seu primeiro medicamento para o VIH ou se está a tomar ritonavir (Norvir) pela primeira vez

Precisa de tomar uma dose mais baixa de Invirase durante a primeira semana.

Semana 1:

- Tome um comprimido revestido por película de 500 mg de Invirase duas vezes por dia.
- Tome uma cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir) duas vezes por dia.

Semana 2 e seguintes:

- Continue com a dose padrão.

Se tomar mais Invirase do que deveria

Se tomar mais do que a dose prescrita de Invirase/ritonavir, deve contactar o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Invirase

Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar. Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, com algum alimento. Depois, continue com o esquema terapêutico habitual, de acordo com o que lhe foi prescrito. Não altere, por decisão sua, a dose que lhe foi prescrita.

Se parar de utilizar Invirase

Continue a tomar este medicamento até indicação em contrário do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e ao estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Quando se trata uma infeção pelo VIH, nem sempre é possível distinguir entre os efeitos indesejáveis provocados pelo Invirase e os provocados pelos outros medicamentos que está a tomar ao mesmo tempo, ou ainda dos efeitos resultantes das complicações da infeção. Por esta razão, é muito importante que informe o médico de todas as alterações no seu estado.

Os efeitos secundários do saquinavir em associação ao ritonavir referidos com maior frequência (*que ocorrem em mais de dez em cada cem pessoas*) dizem respeito ao trato gastrointestinal, sendo os mais comuns: enjojo, diarreia, cansaço, vômitos, flatulência e dor abdominal. As alterações laboratoriais (por ex. nas análises ao sangue ou urina) também foram notificadas muito frequentemente.

Outros efeitos secundários notificados (*em mais de uma em cada cem pessoas mas em menos de uma em cada dez pessoas*) que podem ocorrer são: erupção cutânea, comichão, eczema e pele seca, perda de cabelo, boca seca, dor de cabeça, neuropatia periférica (uma alteração do sistema nervoso que se pode traduzir em torpor, formigueiro, dor aguda e ardente nos pés e mãos), fraqueza, tonturas, alterações da libido, alterações do paladar, úlceras da boca, lábios secos, desconforto abdominal, indigestão, perda de peso, prisão de ventre, aumento do apetite, espasmos musculares e falta de ar.

Outros efeitos secundários notificados menos frequentemente (*em mais de uma em cada mil pessoas mas em menos de uma em cada cem pessoas*) incluem: diminuição do apetite, alteração da visão, inflamação do fígado, convulsões, reações alérgicas, vesículas, sonolência, alterações da função renal, inflamação do pâncreas, cor amarela da pele ou da conjuntiva causada por problemas do fígado e síndrome de Stevens-Johnson (uma doença grave com formação de vesículas na pele, nos olhos, na boca e nos órgãos genitais).

Em doentes com hemofilia do tipo A e B foram notificados casos de aumento de hemorragias durante o tratamento com este medicamento ou com outro inibidor da protease. Se estiver nesta situação deverá consultar imediatamente o seu médico.

Foram descritos casos de dor, sensibilidade ou fraqueza muscular, particularmente quando se faz terapêutica antirretroviral concomitante, que incluía inibidores da protease e análogos nucleósidos. Em ocasiões raras estes distúrbios musculares foram graves (rabdomiólise).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Invirase

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Invirase não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Invirase

- A substância ativa é o saquinavir. Um comprimido revestido por película de Invirase contém 500 mg de saquinavir sob a forma de mesilato de saquinavir.
- Os outros componentes (excipientes) são celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, 38,5 mg de lactose (mono-hidratada), estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), talco, triacetina, óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172) (ver secção 2 “Invirase contém lactose”).

Qual o aspeto de Invirase e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Invirase 500 mg têm uma forma oval, são cor de laranja claro a laranja acinzentado ou acastanhado e têm impresso “ROCHE” de um lado e o código “SQV 500” do outro.

Um frasco de plástico (HDPE) contém 120 comprimidos revestidos por película.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

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 Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +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 7039831

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.