



Amadora, 15 de Julho de 2010

Refª RSQ/172/2010

**Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde sobre a associação de Invirase® (saquinavir) a
risco arritmogénico devido ao prolongamento dos intervalos QT e PR**

Exmo(a). Senhor(a) Doutor(a),

Roche Farmacêutica Química, Lda., em colaboração com a Agência Europeia do Medicamento, deseja informá-lo(a) do risco de prolongamento do intervalo QT associado a Invirase (saquinavir) e da informação de segurança importante que foi consequentemente adicionada ao seu Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Resumo

Os profissionais de saúde devem ter presente que:

- **Invirase está contra-indicado em doentes com prolongamento congénito ou adquirido do intervalo QT ou com outras situações que predisponham a arritmias cardíacas, incluindo terapêutica concomitante com outros fármacos que prolonguem os intervalos QT e/ou PR.**
- **A associação de Invirase com fármacos que aumentem o nível plasmático de saquinavir não é recomendada e deve ser evitada quando existirem tratamentos alternativos disponíveis.**
- **Invirase deve ser descontinuado em caso de arritmias ou de prolongamento dos intervalos QT ou PR.**

Recomendações

- A dose recomendada de Invirase não deve ser excedida, uma vez que a magnitude do prolongamento QT e PR pode aumentar com níveis plasmáticos crescentes de saquinavir.
- Deve ser considerada a realização de electrocardiogramas na avaliação inicial e em *follow-up* (por ex. em doentes que tomem medicação concomitante conhecida por provocar um aumento do nível plasmático de saquinavir).
- Os doentes devem ser avisados quanto ao risco arritmogénico e instruídos a comunicar ao médico quaisquer sinais de arritmia cardíaca (por ex. palpitações torácicas, síncope, pré-síncope).

Para informação detalhada sobre a administração e utilização de Invirase, por favor consulte o Resumo das Características do Medicamento, em anexo.

Informação adicional de segurança

Invirase está indicado para o tratamento de doentes adultos infectados pelo VIH-1. Invirase só deve ser administrado em associação com ritonavir e outros medicamentos anti-retrovíricos.

Os efeitos de doses terapêuticas (1000/100 mg duas vezes por dia) e supra-terapêuticas (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 activa (moxifloxacina 400 mg) em voluntários saudáveis de ambos os sexos:

- No braço terapêutico e supra-terapêutico, respectivamente 11% e 18% dos indivíduos tiveram um QTcS¹ compreendido entre 450 e 480 msec. No grupo de controlo activo com moxifloxacina nenhum dos indivíduos teve um QTcS superior a 450 msec. Não houve prolongamento QTc > 500 msec nem *torsade de pointes* em nenhum sujeito do estudo.
- Observou-se prolongamento do intervalo PR > 200 msec em 40% dos indivíduos a receber 1000/100 mg de Invirase/ritonavir duas vezes por dia, em 47% dos indivíduos a receber 1500/100 mg de Invirase/ritonavir duas vezes por dia, em 3% dos indivíduos no grupo de controlo activo com moxifloxacina e em 5% dos indivíduos no braço placebo.
- Acontecimentos de síncope/pré-síncope ocorreram numa taxa mais alta do que a prevista e foram observados mais frequentemente no tratamento com Invirase/ritonavir.

Contacto para notificação

Qualquer acontecimento adverso em doentes a receber Invirase deve ser notificado à Roche pelo telefone n.º 21 425 7101, fax n.º 21 425 70 52, através do *e-mail* amadora.farmacovigilancia@roche.com ou do site <http://www.roche.pt/farmacovigilancia>.

Em alternativa, esta informação poderá ser notificada ao INFARMED através do telefone n.º 21 798 7140, fax n.º 21 798 7397 ou através do *e-mail* farmacovigilancia@infarmed.pt.

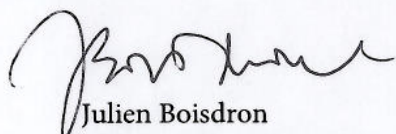
Comunicação da informação

O Folheto Informativo para o doente será revisto de acordo com a actualização do Resumo das Características do Medicamento.

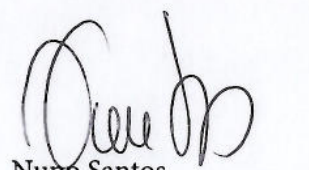
¹ Intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca, específico do estudo, com base em dados individuais (os resultados foram idênticos quando se usaram as fórmulas de Fredericia ou de Bazett).

Para qualquer questão acerca da utilização de Invirase, por favor contacte-nos através do telefone n.º 21 425 7000.

Com os melhores cumprimentos,



Julien Boisdron
Medical Affairs Director



Nuno Santos
Medical Affairs Manager

Anexo:

Proposta de texto revisto do Resumo das Características do Medicamento de Invirase.

Junto enviamos o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Invirase 500 mg comprimidos revestidos por película, como um exemplo relevante do RCM das duas formulações aprovadas de Invirase. A informação, em termos do risco arritmogénico devido ao prolongamento dose-dependente dos intervalos QT e PR, é idêntica nos dois RCM de Invirase.

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: Contém 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 infectados pelo VIH-1. Invirase só deve ser administrado em associação com ritonavir e outros medicamentos antirretrovíricos (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Adultos e adolescentes com mais de 16 anos:

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

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 infectados 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. Invirase/ritonavir está contra-indicado em doentes com compromisso hepático descompensado (ver secções 4.3 e 4.4).

Crianças com menos de 16 anos e adultos com mais de 60 anos:

A experiência com Invirase em crianças com menos de 16 anos e adultos com mais de 60 anos é limitada. Em crianças, assim como em adultos, invirase não deve ser administrado como único inibidor da protease.

4.3 Contra-indicações

Invirase está contra-indicado em doentes com:

- hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes
- doença hepática descompensada (ver secção 4.4)
- prolongamento QT congénito ou adquirido diagnosticado
- alterações electrolíticas, em particular hipocaliemia não corrigida
- bradicardia clinicamente relevante
- insuficiência cardíaca clinicamente relevante com fracção 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 o intervalo QT e/ou PR (ver secções 4.4 e 4.5)
 - midazolam administrado por via oral (ver secção 4.5 para precauções sobre a 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)
 - rifampicina (risco de toxicidade hepatocelular grave) (podem causar toxicidade aguda) (ver secções 4.4, 4.5 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Considerações relativas ao início da terapêutica com Invirase: Invirase não deve ser administrado como único inibidor da protease. Invirase deve ser administrado unicamente em associação com o ritonavir (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser informados que o saquinavir não constitui uma cura para a infecção por VIH e que podem continuar a contrair doenças associadas à infecção avançada por VIH, incluindo infecções oportunistas. Os doentes devem também ser avisados de que podem sentir efeitos indesejáveis associados aos medicamentos co-administrados.

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 anti-retroviral 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 activa, apresentam um aumento da frequência de alterações da função hepática durante a terapêutica anti-retroviral 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 virilógica, 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 necessária 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.

Crianças com menos de 16 anos e adultos com mais de 60 anos: A experiência com Invirase em crianças com menos de 16 anos e adultos com mais de 60 anos é limitada. Em crianças, assim como em adultos, Invirase só deve ser administrado em associação com ritonavir.

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 factor 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 acção não estar estabelecido. Deste modo, os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

Diabetes mellitus e hiperglicemia: Foi notificada a ocorrência de manifestação de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente em doentes em tratamento com inibidores da protease. Em alguns destes doentes, a hiperglicemia era grave e em alguns casos esteve também associada a cetoacidose. Muitos doentes apresentaram quadros clínicos confusos, alguns dos quais a necessitar de terapêutica com fármacos que foram associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus ou hiperglicemia.

Lipodistrofia: Em doentes com infecção pelo VIH, a terapêutica antirretrovírica combinada tem sido associada à redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia). Presentemente, as consequências a longo prazo deste acontecimento são desconhecidas. O conhecimento do mecanismo é incompleto. Coloca-se como hipótese a existência de uma relação entre a lipomatose visceral e os PIs e a lipoatrofia e os inibidores da transcriptase reversa nucleósidos (NRTIs). Um risco mais elevado de lipodistrofia tem sido associado a factores individuais como a velhice e a factores farmacológicos como uma maior duração do tratamento antirretrovírico e a alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição da gordura. Deve ter-se em consideração a determinação da lipídemia e da glicemia, em jejum. As alterações nos lípidos devem ser tratadas de uma forma clinicamente apropriada (ver secção 4.8).

Osteonecrose: Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/o com exposição prolongada a terapêutica de associação antiretroviral (TARC), apesar da sua etiologia ser considerada multifactorial (incluindo a utilização de corticosteróides, 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 infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Anomalias da condução cardíaca e 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). A magnitude do prolongamento QT e PR pode aumentar com concentrações crescentes de saquinavir. Portanto, a dose recomendada de Invirase/ritonavir não deve ser excedida e devem ser usados com precaução outros medicamentos que aumentam a concentração plasmática de Invirase potenciado com ritonavir. É contra-indicado o uso concomitante de Invirase potenciado com ritonavir com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT e/ou PR (ver secção 4.3). As mulheres e os idosos podem ser mais susceptíveis aos efeitos no intervalo QT e/ou PR associados aos fármacos. Doentes a iniciar tratamento com Invirase potenciado com ritonavir devem ser avisados sobre o risco arritmogénico associado ao prolongamento QT e PR e instruídos a notificar ao médico qualquer sinal ou sintoma suspeito de arritmia cardíaca (por ex. palpitações torácicas, síncope, pré-síncope). Deverá ser tida em consideração a realização de electroencefalogramas na avaliação inicial e após o início do tratamento, por ex. em doentes que tomam concomitantemente medicação que aumenta 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 EEG. Invirase potenciado com ritonavir deve ser descontinuado se forem observadas arritmias significativas ou se ocorrer prolongamento do intervalo QT ou PR.

Interacção 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 uma 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.

Interacção com tipranavir: A utilização concomitante do saquinavir potenciado e tipranavir, co-administrados 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, co-administrados com uma baixa dose de ritonavir não é recomendada.

Interacção 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 (ver secção 4.5).

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

Glucocorticóides: Não se recomenda a utilização concomitante de saquinavir potenciado com fluticasona ou outros glucocorticóides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides, 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 co-administrados com efavirenz. Nos estudos realizados em voluntários saudáveis ou em doentes infectados 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 (Fortovase) 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 actividade 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 afectar a farmacocinética de outros medicamentos devido ao seu potente efeito inibidor do CYP3A4 e da glicoproteína-P (gp-P). Assim, quando o saquinavir é co-administrado 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 contra-indicado o uso de Invirase potenciado com ritonavir concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT e/ou PR. A combinação de Invirase/ritonavir com fármacos que aumentam a exposição do saquinavir não é recomendada e deve ser evitada quando estão disponíveis opções alternativas de tratamento. Se o uso concomitante for considerado necessário porque o benefício potencial para o doente supera 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 Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
<i>Fármacos antirretrovíricos</i>		
<i>Inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
- Zalcitabina e/ou Zidovudina (saquinavir/ritonavir)	- Os estudos de interação farmacocinética não foram concluídos. 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.
- Zalcitabina e/ou Zidovudina (saquinavir não potenciado)	- Saquinavir ↔ Zalcitabina ↔ Zidovudina ↔	
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 (NNRTIs)</i>		
- Delavirdina (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ritonavir não foi estudada.	A monitorização frequente de alterações hepatocelulares deve ser realizada caso esta associação seja prescrita.
- Delavirdina (saquinavir não potenciado)	- 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).	

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

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
Efavirenz 600 mg qd (saquinavir/ ritonavir 1600/200 mg qd, <u>ou</u> saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid, <u>ou</u> saquinavir/ ritonavir 1200/100 mg qd)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	Não é necessário ajuste de dose.
- Nevirapina (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
- Nevirapina (saquinavir não potenciado)	- AUC do saquinavir ↓ 24 % AUC da nevirapina ↔	
Inibidores da protease do VIH (PIs)		
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.	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (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 Invirase/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/ritonavir 1000/100 mg bid em combinação com 2 ou 3 NRTIs)	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (a efectividade como agente potenciador não foi modificada). Lopinavir ↔ (basado na comparação histórica com lopinavir não potenciado)	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
- 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.
- Nelfinavir 750 mg tid (saquinavir não)	- AUC do saquinavir ↑ 392 % C _{max} do saquinavir ↑ 179 %	Uma terapêutica quádrupla incluindo saquinavir cápsulas moles e nelfinavir

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
potenciado 1200 mg tid)	AUC do nelfinavir ↑ 18 % C_{max} do nelfinavir ↔	em adição a dois inibidores nucleósidos da transcriptase reversa, promoveu uma resposta mais prolongada (prolongamento do tempo até recidiva virológica), do que uma terapêutica tripla com apenas um dos inibidores da protease. A administração concomitante do nelfinavir e saquinavir cápsulas moles resultou num aumento moderado da incidência de diarreia.
Ritonavir 100 mg bid (saquinavir 1000 mg bid)	Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ Em doentes infectados com VIH-1, Invirase 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 infectados com VIH e previamente tratados com terapêuticas múltiplas.	Não é recomendada a administração concomitante de tipranavir, co-administrada 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.
<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>Outros medicamentos</i>		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Bepiridil Lidocaína (sistémica) Quinidina Hidroquinidina (saquinavir/ritonavir)	As concentrações de bepridil, lidocaína sistémica ou quinidina ou hidroquinidina podem ser aumentadas quando estes medicamentos são co-administrados com Invirase/ritonavir.	Contra-indicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (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 co-administrados com Invirase/ritonavir.	Contra-indicados em combinação com saquinavir/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secção 4.3).

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
Dofetilida (saquinavir/ritonavir)	Embora não tenham sido realizados estudos específicos, a co-administração de Invirase/ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pela via do CYP3A4 pode originar concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos.	Contra-indicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Ibutilida Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Contra-indicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Anticoagulante		
Varfarina (saquinavir/ritonavir)	As concentrações de varfarina podem ser afectadas.	Recomenda-se a monitorização do INR (Razão normalizada internacional).
Anticonvulsionantes		
- Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir/ritonavir)	- A interacção com Invirase/ritonavir não foi estudada.	
- Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir não potenciado)	- Estes medicamentos induzem o CYP3A4 e podem, por conseguinte, diminuir as concentrações do saquinavir.	
Antidepressivos		
Antidepressivos tricíclicos (por exemplo amitriptilina, imipramina) (saquinavir/ritonavir)	Invirase/ritonavir pode aumentar as concentrações dos antidepressivos tricíclicos.	Contra-indicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
- Nefazodona (saquinavir/ritonavir)	A interacção com Invirase/ritonavir não foi avaliada.	
- Nefazodona (saquinavir não potenciado)	- A nefazodona inibe o CYP3A4. As concentrações do saquinavir podem ser aumentadas.	Combinação não recomendada.
Trazodona (ritonavir)	As concentrações plasmáticas de trazodona podem aumentar. Foram observados acontecimentos adversos como náuseas, tonturas, hipotensão e síncope após co-administração de trazodona e ritonavir.	Contra-indicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Antihistamínicos		
Terfenadina Astemizol (saquinavir/ritonavir)	AUC da terfenadina ↑, associada a um prolongamento dos intervalos QTc. É provável uma interacção semelhante com o astemizol.	A terfenadina e o astemizol estão contra-indicados com o saquinavir potenciado ou saquinavir não potenciado (ver secção 4.3).
Mizolastina (saquinavir/ritonavir)		Contra-indicada 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 co-administração
Antibióticos		
- Claritromicina (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ ritonavir não foi avaliada.	Contra-indicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
- Claritromicina 500 mg bid (saquinavir não potenciado 1200 mg tid)	- AUC do saquinavir ↑ 177 % C _{max} do saquinavir ↑ 187 % AUC da claritromicina ↑ 40 % C _{max} da claritromicina ↑ 40 %	
- Eritromicina (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada.	Contra-indicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
- Eritromicina 250 mg qid (saquinavir não potenciado 1200 mg tid)	- AUC do saquinavir ↑ 99 % C _{max} do saquinavir ↑ 106 %	Não é necessário ajuste de dose.
- Antibióticos do grupo das estreptograminas (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada.	Recomenda-se a monitorização da toxicidade do saquinavir.
- Antibióticos do grupo das estreptograminas (saquinavir não potenciado)	- Os antibióticos do grupo das estreptograminas como a quinupristina/dalfopristina inibem o CYP3A4. As concentrações do saquinavir podem ser aumentadas.	
- Halofantrina Pentamidina Sparfloxacina (saquinavir/ritonavir)	-	Contra-indicadas em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Antifúngicos		
Cetoconazol 200 mg qd (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	AUC do saquinavir ↔ C _{max} do saquinavir ↔ AUC do ritonavir ↔ C _{max} do ritonavir ↔ AUC do cetoconazol ↑ 168 % (146 %-193 %, IC 90 %) C _{max} 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.	Recomenda-se a monitorização da toxicidade do saquinavir.
- Itraconazol (saquinavir não potenciado)	- O itraconazol é um inibidor moderadamente potente do CYP3A4. É possível ocorrer interação.	
Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada.	
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 até 20 vezes o limite superior normal, após 1 a 5 dias de co-administração.	A rifampicina está contra-indicada em associação com Invirase/ritonavir (ver secção 4.3).

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
Rifabutina 150 mg q3d (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	<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>Fracção activa da rifabutina* AUC₀₋₇₂ ↑ 134 % (IC 90 %: 109 % - 162 %) Fracção activa 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 mg</p>	Não é necessário ajuste de dose de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg duas vezes por dia, se o Invirase potenciado com ritonavir for administrado em combinação com rifabutina.
Rifabutina 150 mg q4d (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	<p>Fracção activa da rifabutina* AUC₀₋₉₆ ↑ 60 % (IC 90 %: 43 % - 79 %) Fracção activa da rifabutina* C_{máx} ↑ 111 % (IC 90 %: 75 % - 153 %) AUC₀₋₉₆ da rifabutina ↔ (IC 90 %: 10↓ - 13↑) C_{máx} da rifabutina ↑ 68 % (IC 90 %: 38 % - 105 %)</p> <p>* Soma da rifabutina + metabolito 25-O-desacetilo rifabutina</p>	<p>A dose de rifabutina recomendada é de 150 mg duas vezes por semana em dias fixos (por ex. Segundas e Quintas) com a dose de Invirase/ritonavir inalterada (1000/100 mg bid).</p> <p>Recomenda-se monitorizar a neutropenia e os níveis dos enzimas do fígado. Reduzir a dose de rifabutina para 150 mg de quatro em quatro dias pode justificar-se em casos de neutropenia acentuada.</p>
Benzodiazepinas		
Midazolam 7,5 mg dose única (oral) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	<p>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.</p>	<p>A co-administração de Invirase/ritonavir com midazolam administrado por via oral está contra-indicada (ver secção 4.3).</p> <p>Deve ter-se precaução com a co-administração de Invirase e midazolam administrado por via parentérica. Caso o Invirase seja co-administrado 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</p>

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
		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 co-administrados com Invirase/ritonavir.	É necessária a monitorização cuidadosa 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 co-administrado com Invirase/ritonavir.	Contra-indicado em associação com Invirase/ritonavir devido ao risco de causar sedação potencialmente prolongada ou aumentada e depressão respiratória (ver secção 4.3).
Bloqueadores dos canais de cálcio		
Felodipina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, nimodipina, verapamil, amlodipina, nisoldipina, isradipina (saquinavir/ritonavir)	As concentrações destes medicamentos podem ser aumentadas quando co-administrados com Invirase/ritonavir.	Aconselha-se precaução e a monitorização clínica dos doentes.
Corticoesteróides		
- Dexametasona (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ritonavir não foi estudada.	Recomenda-se a utilização com precaução. O saquinavir pode ser menos efectivo em doentes em tratamento com dexametasona.
- Dexametasona (saquinavir não potenciado)	- 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 corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteróides 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 corticosteróides metabolizados via P450 3A (por exemplo a budesonida), a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose do glucocorticóide com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticóide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo a beclometasona). No caso de suspensão dos glucocorticóides, a redução progressiva da dose poderá ter que realizar-se por um período de tempo mais longo.
Medicamentos que são substrato da glicoproteína-P		
Digitálicos glicosídeos		
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	Deve-se ter precaução quando o Invirase/ritonavir e a digoxina são co-administrados.

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
	longo do tempo. São de esperar aumentos grandes na concentração de digoxina quando o saquinavir/ritonavir é introduzido em doentes já tratados com digoxina.	A concentração plasmática da digoxina deve ser monitorizada e deve considerar-se a redução da dose de digoxina, caso necessário.
Antagonistas dos receptores H_2 da histamina		
- 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.
Inibidores da HMG-CoA redutase		
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.
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 contra-indicada 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).
Imunossuppressores		
Ciclosporina Tacrolimus Rapamicina (saquinavir/ritonavir)	As concentrações destes medicamentos aumentam várias vezes quando co-administrados com Invirase/ritonavir.	É necessária uma monitorização terapêutica cuidadosa dos imunossuppressores quando co-administrados com Invirase/ritonavir.
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.	Contra-indicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Neurolépticos		
Pimozida (saquinavir/ritonavir)	As concentrações de pimozida podem ser aumentadas quando co-administrada com Invirase/ritonavir.	Devido ao potencial para arritmias cardíacas com perigo de vida, a associação de Invirase/ritonavir com pimozida está contra-indicada (ver secção 4.3).
Clozapina Haloperidol Mesoridazina		Contra-indicados em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
Fenotiazinas Sertindol Sultoprida Tioridazina Ziprasidona (saquinavir/ritonavir)		vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Contraceptivos orais		
Etinil estradiol (saquinavir/ritonavir)	A concentração de etinil estradiol pode ser diminuída quando co-administrado com Invirase/ritonavir.	Devem usar-se medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando são co-administrados contraceptivos orais contendo estrogénio.
Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5)		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada.	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
- Sildenafil 100 mg (dose única) (saquinavir não potenciado 1200 mg tid)	- Saquinavir ↔ C _{max} do sildenafil ↑ 140 % AUC do sildenafil ↑ 210 % - O sildenafil é um substrato do CYP3A4.	
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	As concentrações do vardenafil podem ser aumentadas quando co-administrado com Invirase/ritonavir.	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	As concentrações do tadalafil podem ser aumentadas quando co-administrado com Invirase/ritonavir.	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (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.
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, consequentemente, aumentar o potencial para toxicidade aguda do <i>ergot</i> .	A utilização concomitante de Invirase/ritonavir e derivados de cravagem do centeio está contra-indicada (ver secção 4.3).
- Sumo de toranja (saquinavir/ritonavir)	- A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada.	Este aumento não é considerado clinicamente relevante. Não é necessário o ajuste de dose.
- Sumo de toranja (dose única) (saquinavir não potenciado)	- Saquinavir ↑ 50 % (concentração normal do sumo de toranja) - Saquinavir ↑ 100 % (concentração dupla do sumo de toranja)	

Medicamento por área terapêutica (dose de Invirase usada no estudo)	Interação	Recomendações sobre a co-administração
<ul style="list-style-type: none"> - Cápsulas de alho (saquinavir/ritonavir) - Cápsulas de alho (dose aproximadamente equivalente a 2 dentes de alho de 4 g, por dia) (saquinavir não potenciado 1200 mg tid) 	<ul style="list-style-type: none"> - A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. - 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 anti-retroviral.
<ul style="list-style-type: none"> - Hipericão (saquinavir/ritonavir) - Hipericão (saquinavir não potenciado) 	<ul style="list-style-type: none"> - A interação com Invirase/ ritonavir não foi estudada. - Os níveis plasmáticos do saquinavir 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, disopirâmida, quinina, fentanil e alfentanilo (saquinavir não potenciado)	Apesar de não se terem realizado estudos específicos, a co-administração de Invirase/ritonavir com medicamentos principalmente metabolizados pela via CYP3A4 pode originar concentrações plasmáticas aumentadas destes medicamentos.	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (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 co-administração de Invirase/ritonavir com medicamentos que são principalmente metabolizados pela via do CYP3A4 pode originar concentrações plasmáticas elevadas destes medicamentos	Contra-indicado em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4).
Difemanilo (saquinavir/ritonavir)		Contra-indicado 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 co-administração
Vasodilatadores (periféricos)		
Vincamina i.v.		Contra-indicada em combinação com Invirase/ritonavir devido ao potencial para arritmia cardíaca com perigo de vida (ver secções 4.3 e 4.4)

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: A avaliação dos estudos experimentais em animais não indica a existência de efeitos nocivos, directos ou indirectos, 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).

Aleitamento: Não existem dados laboratoriais disponíveis, em espécies animais ou em humanos, sobre a secreção de saquinavir no leite. O potencial para reacções 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 infectadas pelo VIH não devem, em circunstância alguma, amamentar 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 fadiga e tonturas. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Para conhecimento das recomendações em caso de ajuste de dose e das reacções 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.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reacções adversas ocorridas em ensaios clínicos com saquinavir potenciado com ritonavir

Existem dados limitados obtidos a partir de 2 estudos, 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). As reacções adversas nestes dois estudos principais estão indicadas na Tabela 2. Esta lista inclui igualmente as alterações laboratoriais significativas que foram observadas com o saquinavir cápsula mole em associação com ritonavir (às 48 semanas).

Tabela 2: Incidência de Reações Adversas e alterações laboratoriais significativas observadas nos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2 (Muito frequentes ($\geq 10\%$), frequentes ($\geq 1\%$ e $< 10\%$))

Organismo Frequência da Reação	Reações Adversas	
	Graus 3 e 4	Todos os graus
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		
Frequentes	Anemia	Anemia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		
Frequentes		Hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		
Frequentes	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus, anorexia, aumento do apetite
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		
Frequentes		Diminuição da libido, perturbação do sono
<i>Doenças do sistema nervoso</i>		
Frequentes		Parestesia, neuropatia periférica, tonturas, disgeusia, cefaleia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		
Frequentes		Dispneia
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Muito frequentes		Diarreia, náusea
Frequentes	Diarreia, náusea, vômito	Vômito, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal alta, obstipação, boca seca, dispepsia, eructação, flatulência, lábios secos, fezes moles
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
Frequentes	Lipodistrofia adquirida	Lipodistrofia adquirida, alopecia, pele seca, lipoatrofia, prurido, erupção cutânea
<i>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		
Frequentes		Espasmos musculares
<i>Perturbações gerais e alterações no local da administração</i>		
Frequentes	Fadiga	Astenia, fadiga, aumento do tecido adiposo, mal-estar geral
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
Muito frequentes		Alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, valor de colesterol no sangue aumentado, valor de triglicerídeos no sangue aumentado, lipoproteína de baixa densidade aumentada, valor da contagem de plaquetas diminuído
Frequentes		Valor de amilase no sangue

Organismo Frequência da Reacção	Reacções Adversas
	<p>aumentado, valor de bilirrubina no sangue aumentado, valor da creatinina no sangue aumentado, hemoglobina diminuída, valor da contagem de linfócitos diminuído, valor da contagem de glóbulos brancos no sangue diminuído</p>

Experiência obtida após a comercialização do saquinavir

Em seguida apresentam-se as reacções adversas graves e não graves obtidas a partir de notificações espontâneas após a comercialização (quando o saquinavir foi utilizado como único inibidor da protease ou em associação com ritonavir), não mencionadas anteriormente na secção 4.8, para as quais não se pode excluir uma relação causal com o saquinavir. A frequência destas reacções adversas é desconhecida porque esta informação é obtida a partir do sistema de notificações espontâneas.

- Doenças do sistema imunitário: hipersensibilidade.
- Doenças do metabolismo e da nutrição:
 - Diabetes mellitus ou hiperglicemia, por vezes associada a cetoacidose (ver secção 4.4).
 - Lipodistrofia: Em doentes com infecção pelo VIH, a terapêutica antirretrovírica combinada tem sido associada à redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia), incluindo perda de gordura subcutânea periférica e facial, aumento de gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (cachaço de búfalo).
 - A terapêutica antirretrovírica combinada tem sido associada a alterações metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4).
- Doenças do sistema nervoso: Sonolência, convulsões.
- Vasculopatias: 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).
- Afecções hepatobiliares: Hepatite.
- Afecções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e ósseas: 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 factores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica de associação antiretroviral (TARC). A frequência da sua ocorrência é desconhecida (ver secção 4.4).
- Doenças renais e urinárias: Alteração da função renal.
- Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

A experiência sobre sobredosagem com saquinavir é limitada. A sobredosagem aguda ou crónica 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 activa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Prolongamento QT e PR no electrocardiograma: Os efeitos de doses terapêuticas (1000/100 mg duas vezes por dia) e supra-terapêuticas (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 activa (moxifloxacina 400 mg) em voluntários saudáveis de ambos os sexos com idades entre 18 e 55 anos (N = 59). No Dia 3 de administração foram feitas medições de ECG durante um período de 20 horas. Foi escolhido o *timepoint* ao Dia 3, uma vez que a exposição farmacocinética tinha sido máxima nesse dia num estudo prévio de farmacocinética, de dose múltipla, de 14 dias. No Dia 3, os valores de C_{max} média foram aproximadamente 3 vezes e 4 vezes mais elevados com as doses terapêuticas e supra-terapêuticas, respectivamente, que os valores de C_{max} média observados no estado estacionário com a dose terapêutica administrada aos doentes com VIH. No Dia 3, o limite superior do intervalo de confiança de 95% 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 activa 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 supra-terapêutica de Invirase/ritonavir pareceu ter um efeito maior no intervalo QT do que a dose terapêutica de Invirase/ritonavir, não é certo se o efeito máximo para ambas as doses foi observado. No braço terapêutico e supra-terapêutico 11% e 18% dos indivíduos, respectivamente, 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 Invirase/ritonavir, para a dose supra-terapêutica de Invirase/ritonavir e para a substância activa de controlo moxifloxacina em voluntários saudáveis

Tratamento	Time Point Após a dose	Média máxima ddQTcS	Erro Standard	Limite superior 95%-IC do ddQTcS
Invirase/ritonavir 1000/100 mg BID	12 horas	18,86	1,91	22,01
Invirase/ritonavir 1500/100 mg BID	20 horas	30,22	1,91	33,36
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 activo 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 para a correcção de Fridericia ($QTcF=QT/RR^{0,333}$).

Neste estudo, o prolongamento do intervalo PR > 200 msec foi também observado em 40% e 47% dos indivíduos a receber Invirase/ritonavir 1000/100 mg duas vezes por dia e 1500/100 mg duas vezes por dia, respectivamente no Dia 3. Foram observados prolongamentos PR > 200 msec em 3% dos indivíduos no grupo de controlo activo (moxifloxacina) e em 5% no braço placebo. A média das alterações máximas do intervalo PR relativamente ao valor de base pré-dosagem foi 25 msec no grupo tratado com 100 mg/100 mg duas vezes por dia de Invirase potenciado com ritonavir e 34 msec no grupo tratado com 1500/100 mg duas vezes por dia Invirase 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 no tratamento com saquinavir (11 de 13). A relevância clínica destes resultados obtidos neste estudo em voluntários saudáveis para o uso de Invirase/ritonavir em doentes infectados com VIH não é clara, mas devem evitar-se doses superiores a 1000/100 mg de Invirase/ritonavir duas vezes por dia.

Actividade antivírica in vitro: O saquinavir demonstra actividade 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, respectivamente, 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

Actividade 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 susceptibilidade relativamente à referência, ensaio PhenoSense) demonstrou ser um factor 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 4). 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 4: 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	N=114	Alteração no ARN VIH-1 plasmático inicial na

		semanas 12-20		semana 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

* 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 nucleósidos 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 actividade 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 5: Demografia dos indivíduos dos estudos MaxCmin1 e MaxCmin2[†]

	MaxCmin1 SQV/r N=148	IDV/r N=158	MaxCmin2 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 anti-retrovíricos (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Sem tratamento prévio com PI (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Média de ARN VIH-1 inicial (baseline), 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)
Valor médio da contagem inicial (baseline) de células CD4 ⁺ , 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 6: 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 ≥ 200 cópias/ml. MaxCmin1: Para os doentes a iniciar o estudo com valores de carga viral ≥ 200 cópias/ml, a recidiva viral é definida como qualquer aumento da carga viral $\geq 0,5$ logs e/ou carga viral ≥ 50000 cópias/ml na semana 4, ≥ 5000 cópias/ml na semana 12 ou ≥ 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 ≥ 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 ≥ 200 cópias/ml na semana 12 e carga viral ≥ 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

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 e biodisponibilidade em adultos: Em doentes infectados 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 7). A farmacocinética do saquinavir é estável durante um tratamento prolongado.

Tabela 7: 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*	22	10,320 (2,530-30,327)	20,640	1509 (355-4,101)	313 (70-1,725) ^{††}

(em jejum)					
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 co-administrado 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.

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

Efeito dos alimentos: Num estudo cruzado realizado em 22 doentes infectados pelo VIH e tratados com Invirase/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 AUC_{0-12} , 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. Invirase/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 Invirase três vezes por dia, as concentrações do saquinavir no líquido cerebrospinal foram negligenciáveis, quando comparadas com as concentrações das amostras de plasma correspondentes.

Metabolismo 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 inactivos 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 %, respectivamente, da radioactividade 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 %, respectivamente, da radioactividade 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 Invirase/ritonavir: No estudo de bioequivalência que comparou Invirase 500 mg, comprimidos revestidos por película com Invirase 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 maior 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 infectados por HIV com compromisso hepático moderado (Grau B Child Pugh pontuação 7 a 9). O estudo incluiu um grupo de controlo de 7 doentes infectados 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%) ug/hr/ml e 3,6 (83%) µg/ml, respectivamente, para os doentes infectados com HIV com compromisso hepático moderado. Os valores correspondentes no grupo de controlo foram 28,5 (71%) ug/hr/ml e 4,3 (68%) µg/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).

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 saguim.

Mutagénesse: Os estudos de genotoxicidade e mutagenicidade, com e sem activação metabólica conforme apropriado, demonstraram que o saquinavir não tem actividade 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 actividade 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 afectados, 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).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina,
Croscarmellose 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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park

Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

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

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.