

DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar Invirase con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de Invirase. **Invirase (mesilato de saquinavir) comprimidos, para uso oral, INVIRASE (mesilato de saquinavir) cápsulas, para uso oral** Aprobación inicial en los Estados Unidos: 1995

-----**CAMBIOS mayor reciente**-----

Advertencias y precauciones, intolerancia a la lactosa (5,9) 3/2019

-----**INDICACIONES Y USO**-----

INVIRASE es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 se indica para el tratamiento de VIH-1 infección en combinación con agentes antirretrovirales ritonavir y otros en adultos (mayores de 16 años). (1)

-----**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**-----

- INVIRASE debe ser administrado en combinación con ritonavir. (2)
- Adultos (mayores de 16 años): Invirase 1000 mg dos veces al día (2 x 500 mg comprimidos) en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. (2,1)
- pacientes sin tratamiento previo que inician el tratamiento con Invirase / ritonavir: 7 primeros días de tratamiento: Invirase 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Después de 7 días: Invirase 1000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día. (2,1)
- Ver Información completa de prescripción para las recomendaciones de dosificación para pacientes que cambian inmediatamente de tratamiento con otro inhibidor de la proteasa tomada con ritonavir o de un régimen basado inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, sin un período de lavado. (2,1)
- Invirase y ritonavir deben tomarse dentro de 2 horas después de una comida. (2,1)

-----**Formas farmacéuticas y concentraciones**-----

- Comprimidos: 500 mg (3)
- Cápsulas: 200 mg (no se comercializa actualmente) (3)

-----**Contraindicaciones**-----

- Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con congénita o documentada adquirió prolongación del intervalo QT, los pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia refractario, o los de la terapia concomitante con otros fármacos que prolongan el intervalo QT. (4)
- Invirase está contraindicado en pacientes con aurículoventricular completo (AV) sin marcapasos implantados, o pacientes que están en alto riesgo de bloqueo AV completo. (4)
- INVIRASE está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa (por ejemplo, reacción anafiláctica, síndrome de Stevens-Johnson) para saquinavir, mesilato de saquinavir, o cualquiera de sus ingredientes. (4)
- Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. (4)
- Invirase / ritonavir está contraindicado con los sustratos de CYP3A para los que el aumento de los niveles en plasma pueden resultar en reacciones graves o potencialmente mortales. (4)
- Invirase / ritonavir está contraindicado para ser coadministrado con rifampicina, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave. (4)

-----**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----

- Invirase debe ser utilizado en combinación con ritonavir. Cobicistat no es intercambiable con ritonavir y no se recomienda para su uso en combinación con Invirase. (5,1)
- El uso concomitante de Invirase / ritonavir y ciertos otros fármacos puede dar lugar a interacciones conocidas o potencialmente significativas de drogas. Consulte la información de prescripción completa antes de y durante el tratamiento para posibles interacciones entre medicamentos. (5,2, 7.3)
- QT y PR prolongaciones del intervalo se han observado en un estudio con voluntarios sanos. Utilizar con precaución en pacientes con alteraciones del sistema de conducción preexistentes y ciertas enfermedades del corazón. (5,3, 5.4, 12.2)
- Los pacientes en tratamiento con INVIRASE® pueden desarrollar nueva aparición o exacerbaciones de diabetes mellitus (5,5), hiperglucemia (5,5), niveles elevados de colesterol y / o las concentraciones de triglicéridos (5,6), la redistribución / acumulación de grasa corporal (5,10), y el síndrome de reconstitución inmune (5.11) . colesterol y triglicéridos Monitor de antes de la terapia y periódicamente después. (5,8)
- En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis, alcoholismo crónico y / o otro hepática subyacente anomalías ha habido informes de empeoramiento de la enfermedad hepática. (5,6)
- Hemofilia: hemorragia espontánea puede ocurrir y factor adicional VIII puede ser requerido. (5,7)
- Cada comprimido contiene lactosa monohidrato. Invirase no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. (5,9)
- Se han observado varios grados de resistencia cruzada. (5,12)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, la neumonía, la lipodistrofia y dolor abdominal. (6,1)

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con Genentech al 1-888-835-2555 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch .

-----**INTERACCIONES CON LA DROGA**-----

- Invirase / ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A, aumentando significativamente la exposición de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A. (7,1)
- La coadministración de Invirase / ritonavir con fármacos que inducen la CYP3A puede resultar en concentraciones plasmáticas reducidas de saquinavir y reducción de la eficacia. (7,2)
- Ciertos fármacos o clases de fármacos no deben coadministrarse con Invirase / ritonavir sobre la base de los estudios de interacción o interacciones medicamentosas predichas. (5.2, 7.2, 7.3)

-----**Uso en poblaciones específicas**-----

- Embarazo: Uso durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. (8,1)
- Madres lactantes: No amamante si las madres infectadas por VIH-1 están recibiendo terapia con Invirase. (8,3)
- Uso geriátrico: Se debe tener precaución debido a una mayor frecuencia de hepática disminuida, la función renal o cardíaca en la población de edad avanzada. (8,5)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN paciente y guía de la medicación.

Información completa: CONTENIDO *

1 INDICACIONES Y USO 2 DOSIFICACIÓN Y

ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis Recomendada

3 FORMAS Y CONCENTRACIONES 4

CONTRAINDICACIONES DOSIFICACIÓN

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Importancia de la coadministración con ritonavir

5.2 El riesgo de reacciones adversas graves debido a las interacciones de drogas

5.3 Prolongación del intervalo PR

5.4 Prolongación del intervalo QT

5.5 Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

5.6 La hepatotoxicidad

5.7 hemofilia

5.8 La hiperlipidemia

5.9 Intolerancia a la Lactosa

5.10 Redistribución de Grasa

5.11 Síndrome de reconstitución inmune

5.12 Resistencia / Resistencia cruzada

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia Clínica de prueba en sujetos adultos

6.2 Clinical Experience Trial en sujetos pediátricos

6.3 experiencia post

7 Interacciones con otros medicamentos

7.1 Posibilidad de Invirase / ritonavir afecte a otros Drugs

7.2 Posibilidad de otras drogas para afectar Invirase / ritonavir

7.3 establecidos y otras interacciones potencialmente significativo

7.4 Fármacos sin clínicamente significativo Interacciones con Invirase / ritonavir

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

8.3 Madres lactantes

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Función renal alterada

Función 8.7 con insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS 11 DESCRIPCIÓN 12

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de los estudios clínicos en adultos

16 / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN INFORMACIÓN

DE ORIENTACIÓN 17 PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

Información de prescripción completa 1

INDICACIONES Y USO

Invirase en combinación con agentes antirretrovirales ritonavir y otros está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos (mayores de 16 años).

Los siguientes puntos deben ser considerados al iniciar el tratamiento con Invirase / ritonavir:

- La administración dos veces al día de Invirase en combinación con ritonavir es apoyado por los datos de seguridad del ensayo MaxCmin 1 [Ver Reacciones adversas (6.1)] y los datos farmacocinéticos [ver Farmacología clínica (12.3)].
- La eficacia de Invirase con ritonavir no se ha comparado con la eficacia de los tratamientos antirretrovirales que actualmente se consideran estándar de cuidado.
- El número de mutaciones inhibidores de la proteasa primaria de línea de base afecta a la respuesta virológica a Invirase / ritonavir.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

INVIRASE debe ser utilizado en combinación con ritonavir porque ritonavir inhibe significativamente el metabolismo de saquinavir para proporcionar aumento de los niveles de saquinavir en plasma.

Cobicistat no es intercambiable con ritonavir para aumentar la exposición sistémica de saquinavir [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

2.1 dosis recomendada

- La dosis recomendada estándar de Invirase es de 1.000 mg dos veces al día en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día.
- Para los pacientes sin tratamiento previo que inician el tratamiento con Invirase / ritonavir, la dosis inicial recomendada de Invirase es de 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento. Después de 7 días, la dosis recomendada de Invirase es de 1.000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día [ver Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología Clínica (12.2)].
- Los pacientes de conmutación inmediatamente (sin periodo de lavado) de tratamiento con otro ritonavir régimen que contiene o de un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa no (NNRTI) régimen basado (no incluyendo delavirdina, rilpivirina) deben iniciar y continuar Invirase / ritonavir a la dosis recomendada estándar de 1000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Para los pacientes que cambian de un régimen que contiene delavirdina, la dosis recomendada es de 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento [ver Advertencias y precauciones (5.4) e Interacciones de Drogas (7.3)].
- Ritonavir debe tomarse al mismo tiempo que Invirase.
- Invirase y ritonavir deben tomarse dentro de 2 horas después de una comida.
- Para pacientes que ya toman 100 mg de ritonavir dos veces al día como parte de su régimen antirretroviral, no se necesita ritonavir adicional.
- recomendaciones de dosis pediátricas que son ambos umbrales fiable eficaces y por debajo de preocupación para los intervalos QT y prolongación del intervalo PR no se pudo determinar.

Comprimidos: naranja claro 500-mg a grisáceo o naranja pardusco, cilíndrica oval, biconvexa recubiertos con película con ROCHE y SQV 500 impreso en la cara de la tableta

Las cápsulas (de gelatina dura): 200-mg marrón claro y verde opaco con ROCHE y 0245 impreso en la cubierta de la cápsula (estas cápsulas no están siendo comercializados en la actualidad)

4 Contraindicaciones

Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con el síndrome de QT largo congénito, aquellos con hipopotasemia o hipomagnesemia refractario, y en combinación con fármacos que ambas concentraciones plasmáticas aumento saquinavir y prolongar el intervalo QT [*ver Advertencias y precauciones (5.4) y Farmacología Clínica (12.2)*].

Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con auriculoventricular completo (AV) sin marcapasos implantados, o pacientes que están en alto riesgo de bloqueo AV completo [*ver Advertencias y precauciones (5.3)*].

Invirase / ritonavir está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa (por ejemplo, reacción anafiláctica, síndrome de Stevens-Johnson) para saquinavir, mesilato de saquinavir, o cualquiera de sus ingredientes. Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Invirase / ritonavir está contraindicado con fármacos que son sustratos de CYP3A para los que el aumento de los niveles en plasma pueden resultar en reacciones graves o potencialmente mortales [*ver Advertencias y precauciones (5.2), Interacciones de Fármacos (7) y Farmacología Clínica (12.3)*].

Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes que recibieron las siguientes fármacos coadministrados; Sin embargo, cabe señalar que esta lista no pretende ser exhaustiva [*ver Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología Clínica (12.3)*]

- Alfa antagonista 1-adrenoreceptor: alfuzosina
- Antiarrítmicos: amiodarona, bepridil, dofetilida, flecainida, lidocaína (sistémica), propafenona, quinidina
- Antidepresivos: trazodona
- Antiinfecciosos: claritromicina, eritromicina, halofantrina, pentamidina
- Agentes antimycobacterial: rifampicina
- Antipsicóticos: lurasidone, clozapina, haloperidol, pimozida, sertindol, ziprasidona, fenotiazinas (por ejemplo clorpromazina, mesoridazina, tioridazina).

- Derivados de la ergotamina: dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina
- VIH-1 inhibidor de proteasa: atazanavir
- HMG-CoA reductasa: lovastatina, simvastatina
- Inmunosupresor: tacrolimus
- Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI): rilpivirina (uso concomitante y cambiar de rilpivirina a Invirase / ritonavir sin un periodo de lavado de al menos 2 semanas es contraindicado)
- Los inhibidores de la PDE5: sildenafil (Revatio®) [para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar]
- Sedantes / hipnóticos: triazolam y midazolam administrado por vía oral
- inhibidores de la tirosina quinasa: dasatinib, sunatinib
- Otros fármacos que son sustratos de CYP3A: disopiramida, quinina

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Importancia de la coadministración con ritonavir

Invirase debe ser utilizado en combinación con ritonavir. Consulte la información de prescripción completa de ritonavir para las medidas de precaución adicionales.

Invirase no se recomienda para su uso en combinación con cobicistat. No se han establecido recomendaciones de dosis para esta combinación. Cobicistat Tampoco se recomienda en combinación con regímenes que contienen ritonavir debido a efectos similares de cobicistat y ritonavir de CYP3A. Consulte la información de prescripción completa cobicistat para las medidas de precaución adicionales.

5.2 El riesgo de reacciones adversas graves debido a las interacciones de drogas

Iniciación de Invirase / ritonavir, un inhibidor de CYP3A, en pacientes que reciben fármacos metabolizados por CYP3A o iniciación de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que ya reciben Invirase / ritonavir, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP3A. Iniciación de medicamentos que inhiben o inducen CYP3A puede aumentar o concentraciones disminución de Invirase / ritonavir, respectivamente. Estas interacciones pueden conducir a:

- reacciones adversas clínicamente significativas que podría dar lugar a graves, que amenazan la vida, o eventos fatales de una mayor exposición de los medicamentos concomitantes.
- reacciones adversas clínicamente significativas de mayores exposiciones de Invirase / ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de Invirase desarrollo / ritonavir y posible de resistencia.

Ver **Tabla 2** para medidas para prevenir o gestionar estas posibles y conocidos interacciones significativas de drogas, incluyendo recomendaciones de dosificación

[Ver *Interacciones farmacológicas (7)*]. Considere el potencial de interacciones fármaco antes de y durante la terapia / ritonavir INVIRASE; revisar las medicaciones concomitantes durante el tratamiento con Invirase / ritonavir; y controlar las reacciones adversas asociadas a los medicamentos concomitantes [véase *Contraindicaciones (4)* y *Interacciones farmacológicas (7)*].

Si se produce una toxicidad grave o grave durante el tratamiento con Invirase / ritonavir, deje de Invirase / ritonavir. Para los medicamentos utilizados de forma concomitante, incluyendo agentes antirretrovirales usados en combinación con Invirase / ritonavir, los médicos deben referirse a la información completa del producto para estos fármacos para las recomendaciones de ajuste de la dosis y de información con respecto a las reacciones adversas asociadas con las drogas.

5.3 Prolongación del intervalo PR

Invirase / ritonavir prolonga el intervalo PR en una manera dependiente de la dosis. Los casos de segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular se han reportado en raras ocasiones. Los pacientes con enfermedad de base estructural del corazón, anomalías del sistema de conducción preexistentes, miocardiopatías y la cardiopatía isquémica pueden estar en mayor riesgo de desarrollar trastornos de la conducción cardíaca. la monitorización del ECG se recomienda en estos pacientes [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]. Descontinuar Invirase / ritonavir si arritmias significativas, se producen QT o prolongación del PR.

No se ha evaluado el impacto sobre el intervalo PR de la coadministración de Invirase / ritonavir con otros fármacos que prolongan el intervalo PR (incluyendo bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta-adrenérgicos, digoxina y atazanavir). Como resultado de ello, la coadministración de Invirase / ritonavir con estos medicamentos debe realizarse con precaución, en particular con los fármacos metabolizados por CYP3A, y se recomienda la monitorización clínica [ver *Farmacología clínica (12.2)*].

Para los medicamentos utilizados de forma concomitante, incluyendo agentes antirretrovirales usados en combinación con Invirase / ritonavir, los médicos deben referirse a la información completa del producto para estos fármacos para las recomendaciones de ajuste de la dosis y para obtener información sobre las drogas asociado reacciones adversas.

5.4 Prolongación del intervalo QT

Invirase / ritonavir hace dependiente de la dosis prolongación del intervalo QT. Torsade de pointes Raramente se ha reportado después de la comercialización. Evitar Invirase / ritonavir en pacientes con síndrome de QT largo. Se recomienda la monitorización ECG si la terapia se inicia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, insuficiencia hepática y alteraciones de electrolitos. hipopotasemia correcta o hipomagnesemia antes de iniciar Invirase / ritonavir y controlar estos electrolitos periódicamente durante la terapia. No usar en combinación con fármacos que tanto aumentar las concentraciones plasmáticas de saquinavir y prolongan el intervalo QT (ver **Tabla 2**) [ver *Farmacología clínica (12.2)*]. Para los medicamentos utilizados de forma concomitante, incluyendo agentes antirretrovirales usados en combinación con Invirase / ritonavir, referirse a la información completa del producto para estos fármacos para las recomendaciones de ajuste de la dosis y para obtener información sobre las drogas asociado reacciones adversas [véase *Contraindicaciones (4)* y *Interacciones farmacológicas (7)*]. Descontinuar Invirase / ritonavir si arritmias significativas, se produce QT o prolongación del PR.

Los pacientes que inician el tratamiento con Invirase / ritonavir:

Un ECG debe realizarse antes de la iniciación del tratamiento. Los pacientes con un intervalo QT \geq 450 mseg no deben iniciar el tratamiento con Invirase / ritonavir.

Sin tratamiento previo pacientes que inician el tratamiento con Invirase / ritonavir debe recibir una dosis inicial reducida de Invirase 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento seguido por Invirase / ritonavir 1000/100 mg dos veces al día debido al potencial de un mayor riesgo de PR y prolongación del intervalo QT con el estándar de 1000/100 mg de dosis dos veces al día [ver *Farmacología clínica (12.2)*].

Para los pacientes con un intervalo QT basal $<$ 450 mseg, un ECG durante el tratamiento se recomienda después de aproximadamente 10 días de terapia. Suspender Invirase / ritonavir en pacientes con una prolongación del intervalo QT $>$ 20 mseg más de pre-tratamiento.

Los pacientes que requieren tratamiento con medicamentos con el potencial de aumentar el intervalo QT y concomitante Invirase / ritonavir:

Tales combinaciones se deben utilizar solamente donde hay una terapia alternativa está disponible, y los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. Un ECG debe realizarse antes de la iniciación de la terapia concomitante, y los pacientes con un intervalo QT $>$ 450 mseg no debe iniciar la terapia concomitante. Si la línea de base QT interval $<$ 450 mseg, un ECG durante el tratamiento debe ser realizado después de 3-4 días de

terapia. Para los pacientes que demuestran un aumento posterior en el intervalo QT por > 20 mseg después de comenzar la terapia concomitante, el médico debe utilizar lo mejor juicio clínico para interrumpir o bien Invirase / ritonavir o la terapia concomitante o ambos. Se recomienda un cardiología consultar si la interrupción del tratamiento o interrupción está siendo considerado en la base de la evaluación de ECG.

5.5 Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

Nueva aparición de la diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia se han reportado durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados por el VIH-1 que reciben terapia con inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación o ajustar la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se ha producido la cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que suspendieron la terapia de inhibidor de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, las estimaciones de la frecuencia no se pueden hacer y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

5.6 hepatotoxicidad

En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis, alcoholismo crónico u otras anomalías hepáticas subyacentes, ha habido informes de empeoramiento de la enfermedad hepática subyacente y el desarrollo de la hipertensión portal después de comenzar Invirase / ritonavir. También se observaron ictericia y exacerbación de la enfermedad hepática crónica con grado 4 pruebas de función hepática. No es necesario ajustar la dosis es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada basada en datos limitados [ver *Farmacología clínica* (12.3)].

Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase *Contraindicaciones* (4)]. Si se produce una toxicidad grave o grave durante el tratamiento con Invirase / ritonavir, deje de Invirase / ritonavir.

5.7 Hemofilia

Ha habido informes de sangrado espontáneo en pacientes con hemofilia A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se requiere factor VIII adicional. En la mayoría de los casos notificados, se continuó o se reinicia el tratamiento con inhibidores de la proteasa. Una relación causal entre el tratamiento con inhibidor de la proteasa y estos episodios no se ha establecido.

5.8 hiperlipidemia

niveles elevados de colesterol y / o triglicéridos se han observado en algunos pacientes que toman saquinavir en combinación con ritonavir. marcada elevación en los niveles de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis. Los niveles de colesterol y triglicéridos deben ser monitoreados antes de iniciar el régimen de dosificación de combinación de Invirase / ritonavir, y a intervalos periódicos, mientras que en dicha terapia. En estos pacientes, los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

5.9 Intolerancia a la lactosa

Cada comprimido contiene lactosa (monohidrato) 38,5 mg y cada cápsula contiene lactosa (anhidra) 63,3 mg. Invirase no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedad autosómica recesiva).

5.10 La redistribución de grasa

La redistribución / acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorso cervical (joroba de búfalo), adelgazamiento facial, adelgazamiento periférico, aumento de pecho, y la "apariencia cushingoide" se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidos. Una relación casual no ha sido establecida.

5.11 Síndrome de reconstitución inmune

Síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con la combinación antirretroviral terapia, incluyendo Invirase / ritonavir. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas **indolentes o residuales (tales como *Mycobacterium avium* infección, citomegalovirus, *Pneumocystis carinii* neumonía [PCP], o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento.** También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis, y el síndrome de Guillain-Barré) que se produzca en el marco de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

5.12 Resistencia / Resistencia cruzada

Se han observado varios grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa del VIH-1. la administración continuada de la terapia Invirase / ritonavir después de la pérdida de supresión viral puede aumentar la probabilidad de resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa [ver *Microbiología* (12.4)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Prolongación del intervalo PR [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)]

- Prolongación del intervalo QT [ver Advertencias y precauciones (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en sujetos adultos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. La base de datos original de seguridad INVIRASE consistió en un total de 574 sujetos adultos que recibieron 600 mg de cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) solos o en combinación con zidovudina (ZDV) o zalcitabina (ddC). Combinación de la dosificación con ritonavir se basa en 352 VIH-1 sujetos infectados y 166 sujetos sanos que recibieron diversas combinaciones de cualquiera de cápsulas de mesilato de saquinavir (gel dura o de gelatina blanda) con ritonavir.

La dosis recomendada de Invirase es de 1.000 mg dos veces al día co-administrado con ritonavir 100 mg dos veces al día. **tabla 1** enumera Grado 2, 3 y 4 eventos adversos que se produjeron en • 2% de los sujetos que recibieron cápsulas de saquinavir mesilato (gel suave) con ritonavir (1000/100 mg bid).

tabla 1 Grado 2, 3 y 4 Eventos Adversos (toda causalidad una) reportado en • 2% de los sujetos adultos en el Estudio MaxCmin 1 de Saquinavir Mesylate Cápsulas (gel suave) en combinación con ritonavir 1000/100 mg dos veces al día

Eventos adversos	Saquinavir Mesylate Cápsulas (gel suave) 1,000 mg más Ritonavir 100 mg bid (48 semanas) N = 148 n (%) = n / N)
Desórdenes endocrinos	
La diabetes mellitus / hiperglicemia	4 (3)
lipodistrofia	8 (5)
Desórdenes gastrointestinales	
Náusea	16 (11)
vómitos	11 (7)
Diarrea	12 (8)
Dolor abdominal	9 (6)
Estreñimiento	3 (2)
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio	
Fatiga	9 (6)
Fiebre	5 (3)
Trastornos musculoesqueléticos	
Dolor de espalda	3 (2)
Desórdenes respiratorios	
Neumonía	8 (5)
Bronquitis	4 (3)
Influenza	4 (3)
Sinusitis	4 (3)
Trastornos dermatológicos	
Erupción	5 (3)
Prurito	5 (3)
Los labios secos / piel	3 (2)
Eczema	3 (2)

una Incluye eventos con relación desconoce el fármaco en estudio

La experiencia limitada está disponible a partir de tres ensayos que investigaron la farmacocinética de la INVIRASE comprimido recubierto con película de 500 mg en comparación con las cápsulas de mesilato de 200 mg de saquinavir (gel duro) en voluntarios sanos (n = 140). En dos de estos ensayos, saquinavir fue combinado con ritonavir; En el otro ensayo, saquinavir se administró como un solo fármaco. La tableta INVIRASE y la cápsula saquinavir mesilato (gel duro) se toleraron de manera similar. Los eventos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). biodisponibilidad similares se demostró y no se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición de saquinavir. Por lo tanto, se espera que los perfiles de seguridad similares entre las dos formulaciones Invirase.

Un estudio de investigación de la interacción fármaco-fármaco de rifampicina 600 mg / día diariamente y INVIRASE 1000 mg / 100 mg de ritonavir dos veces al día inscrito 28 voluntarios sanos. Once de 17 (65%) voluntarios sanos expuestos de forma concomitante a la rifampicina y Invirase / ritonavir desarrollaron toxicidad hepatocelular grave que presenta como aumento de las transaminasas hepáticas. En algunos sujetos, transaminasas aumentado hasta > 20 veces el límite superior de lo normal y se asociaron con síntomas gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, gastritis, náuseas y vómitos. Tras la interrupción de los tres fármacos, los síntomas clínicos disminuyeron y las transaminasas hepáticas normalizado [véase Contraindicaciones (4)].

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia

Trastornos cardíacos: soplo cardíaco, síncope

Trastornos auditivos y laberínticos: tinnitus

Trastornos oculares: discapacidad visual

Desórdenes gastrointestinales: malestar abdominal, ascitis, dispepsia, disfagia, eructos, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, obstrucción intestinal, sequedad de boca, ulceración de la mucosa, pancreatitis

Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio: anorexia, astenia, dolor de pecho, edema, letargo, el síndrome de desgaste, aumento de peso

Trastornos hepatobiliares: hepatitis, hepatitis, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, hipertensión portal activa crónica

Trastornos del sistema inmunológico: reacción alérgica

investigaciones: aumento de ALT, AST aumento, la creatina fosfoquinasa en sangre aumentado, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento GGT, levantó amilasa, levantado LDH

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento o disminución del apetito, deshidratación, hipertrigliceridemia

Musculoesqueléticos y del tejido conectivo trastornos: artralgia, espasmos musculares, mialgia, poliartritis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): leucemia mieloide aguda, papilomatosis

Trastornos del sistema nervioso: confusión, convulsiones, coordinación anormal, mareos, disgeusia, dolor de cabeza, hipoestesia, hemorragia intracraneal conduce a la muerte, pérdida de conciencia, parestesia, neuropatía periférica, somnolencia, temblor

Desórdenes psiquiátricos: ansiedad, depresión, insomnio, trastornos de la libido, trastornos psicóticos, trastornos del sueño, intento de suicidio

trastornos renales y urinarios: nefrolitiasis

trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea

Piel y del tejido subcutáneo: acné, alopecia, dermatitis bullosa, erupción medicamentosa, eritema, reacción cutánea grave asociada con un aumento de las pruebas de función hepática, síndrome de Stevens-Johnson, aumento de la sudoración, urticaria

Trastornos vasculares: hipertensión, hipotensión, tromboflebitis, vasoconstricción periférica

6.2 La experiencia de ensayos clínicos en pacientes pediátricos

están disponibles a partir de dos ensayos clínicos pediátricos de cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) (aproximadamente 50 mg por kg dos veces al día) se utilizan en combinación con dosis bajas de ritonavir o lopinavir / ritonavir datos de seguridad limitadas. Estos ensayos incluyeron pacientes pediátricos de 4 meses a 16 años de edad. En el 017 estudio HIVNAT (cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) + lopinavir / ritonavir), se informó de acontecimientos adversos en 90% de los 50 sujetos inscritos. Los eventos adversos más comúnmente reportados consideradas relacionadas con el tratamiento del estudio fueron la diarrea (18%) y vómitos (10%). En el estudio NV20911 (cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) + ritonavir), 4 sujetos (22% de 18 inscrito) experimentaron eventos adversos que se consideraron relacionados con INVIRASE + ritonavir. Estos eventos (N) fueron vómitos (3), dolor abdominal (1) y diarrea (1). Todos los eventos adversos fueron leves o moderados en intensidad. El perfil de reacciones adversas de Invirase en los ensayos pediátricos es similar a la observada en los ensayos de adultos.

6.3 Experiencia post-comercialización

eventos adversos adicionales identificados durante el uso postcomercialización son similares a los observados en ensayos clínicos con Invirase, cápsulas de mesilato de saquinavir (gel duro y de gel suave) solos o en combinación con ritonavir. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición Invirase. Además, torsade de pointes Raramente se ha reportado [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

estudios de interacción de medicamentos se han completado con Invirase y cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro y de gel blando). Observaciones de los estudios de interacción de fármacos con cápsulas de saquinavir mesilato (gel suave) pueden no ser predictiva para Invirase / ritonavir. Debido a ritonavir se coadministra con Invirase, los médicos también deben referirse a la información de prescripción de ritonavir respecto a las interacciones de drogas asociadas con este agente.

7.1 Posibilidad de Inivrase / ritonavir afecte a otros Drugs

La combinación Inivrase / ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A y puede aumentar significativamente la exposición de los fármacos metabolizados principalmente por CYP3A. Los fármacos que están contraindicados específicamente debido a la magnitud observada o esperada de la interacción y la posibilidad de graves o potencialmente mortales reacciones adversas se enumeran en la Sección 4 Contraindicaciones [véase *Contraindicaciones (4)*].

La administración conjunta con otros sustratos de CYP3A puede requerir un ajuste de la dosis o un control adicional (ver **Tabla 2**).

7.2 Posibilidad de otras drogas para afectar Inivrase / ritonavir

El metabolismo de saquinavir está mediada principalmente por CYP3A. Además, saquinavir es un sustrato para la P-glicoproteína (P-gp). Por lo tanto, los fármacos que afectan CYP3A y / o P-gp pueden modificar la farmacocinética de saquinavir. La administración conjunta con fármacos que son potentes inductores de CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) puede dar lugar a concentraciones plasmáticas reducidas de saquinavir y reducido efecto terapéutico.

7.3 Establecido y otras interacciones fármaco potencialmente significativos

Basándose en el hallazgo de prolongaciones dependientes de la dosis de los intervalos QT y PR en voluntarios sanos que recibieron Inivrase / ritonavir, efectos aditivos sobre QT y / o prolongación del intervalo PR pueden ocurrir con ciertos miembros de las siguientes clases de fármacos: antiarrítmicos de clase IA o clase III, neurolépticos, antidepresivos, inhibidores de la PDE5 (cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar), antimicrobianos, antihistamínicos y otros. Este efecto podría conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, particularmente torsades de pointes. Por lo tanto, la administración simultánea de estos agentes con Inivrase / ritonavir está contraindicado [véase *Contraindicaciones (4)*].

Tabla 2 proporciona ejemplos de interacciones de fármacos establecidos o potencialmente clínicamente significativas. Esta tabla incluye interacciones potencialmente significativas, pero no es todo incluido. La alteración de la dosis o la evitación de la combinación puede ser recomendado dependiendo de la interacción.

Tabla 2 Establecido y otras interacciones potencialmente significativas: cambio en la dosis o el régimen puede ser recom Sobre la base de Drogas terminó Interact y Estudios en o sobre Interacción predecir con Inivrase / ritonavir 1

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
VIH-1 Agentes Antivirales		
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa: rilpivirina	• rilpivirina	Co-administración con Inivrase / ritonavir y el cambio de rilpivirina a Inivrase / ritonavir dentro de 2 semanas está contraindicado debido al potencial para la vida en peligro arritmia cardiaca [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa: delavirdina <small>segundo</small> efavirenz <small>una</small> , nevirapina <small>segundo</small>	• saquinavir Efecto sobre delavirdina no está bien establecida ↓ saquinavir ↔ Efavirenz	No se han establecido las dosis apropiadas de la combinación con respecto a la seguridad y eficacia. No se recomienda la administración conjunta. La función hepática debe monitorizarse frecuentemente si se prescribe esta combinación. No se han establecido dosis apropiadas de la combinación de efavirenz o nevirapina y Inivrase / ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia. No se recomienda la administración conjunta.
VIH-1 inhibidor de la proteasa: atazanavir	• saquinavir • ritonavir • atazanavir	La administración concomitante está contraindicado con Inivrase / ritonavir debido a la posibilidad de graves y / o potencialmente mortales arritmia cardiaca [Véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
VIH-1 inhibidor de la proteasa: indinavir <small>segundo</small> Lopinavir / ritonavir <small>una</small> (Comprimido coformulado) nelfinavir <small>una</small> Tipranavir / ritonavir <small>una</small>	<ul style="list-style-type: none"> • saquinavir • indinavir <ul style="list-style-type: none"> • saquinavir • lopinavir El ritonavir ↓ <ul style="list-style-type: none"> • saquinavir ↓ saquinavir	<p>No se han establecido dosis apropiadas de la combinación de indinavir y Invirase / ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia. No se recomienda la administración conjunta.</p> <p>Aumento de las concentraciones de indinavir pueden resultar en la nefrolitiasis. Para más detalles, ver la información de prescripción completa para indinavir.</p> <p>La evidencia de varios ensayos clínicos indica que las concentraciones de saquinavir logrados con el saquinavir y la combinación lopinavir / ritonavir son similares a los realizados a raíz de Invirase / ritonavir 1000/100 mg. La dosis recomendada para esta combinación es INVIRASE 1.000 mg más lopinavir / ritonavir 400/100 mg bid.</p> <p>Lopinavir / ritonavir en combinación con Invirase se debe utilizar con precaución. efectos aditivos en QT y / o prolongación del intervalo PR se pueden producir con Invirase [<i>ver Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)</i>].</p> <p>No se recomienda la combinación de saquinavir / ritonavir con nelfinavir</p> <p>No se recomienda el saquinavir con tipranavir / ritonavir combinar.</p>
VIH-1 CCR5 antagonista: maraviroc	<ul style="list-style-type: none"> • maraviroc 	dosis Maraviroc debe ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con Invirase / ritonavir. Para más detalles, véase la información de prescripción completa para Selzentry® (maraviroc).
otros agentes		
Alfa antagonista 1-adrenoreceptor: alfuzosina	<ul style="list-style-type: none"> • alfuzosina 	Co-administración está contraindicada con Invirase / ritonavir como potencialmente aumento de las concentraciones de alfuzosina puede resultar en hipotensión y ponen en peligro la vida potencialmente arritmia cardiaca [<i>véase Contraindicaciones (4)</i>].
antiarrítmicos: La amiodarona, bepridil, dofetilida, flecainida, lidocaína (sistémica), propafenona, quinidina	<ul style="list-style-type: none"> • La amiodarona • bepridil • dofetilida • flecainida • Lidocaína (sistémica) • propafenona • quinidina 	La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de graves y / o potencialmente mortales arritmia cardiaca [<i>Véase Contraindicaciones (4)</i>].
antiarrítmicos: ibutilida <small>segundo</small> sotalol <small>segundo</small>	Efectos sobre la ibutilida, sotalol, y las concentraciones de saquinavir no están bien establecidos	efectos aditivos sobre QT y / o prolongación del intervalo PR pueden ocurrir con Invirase / ritonavir [<i>véase Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)</i>]. No se recomienda la coadministración de Invirase / ritonavir e ibutilida o sotalol.
Anticoagulante: La warfarina <small>segundo</small>	↑ warfarina	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas. Se recomienda que el INR (razón normalizada internacional) ser monitoreada.
anticonvulsivos:	<ul style="list-style-type: none"> • saquinavir 	<u>Saquinavir puede ser menos eficaz debido a la disminución plasma saquinavir</u>

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
carbamazepina segundo, fenobarbital segundo, fenitoína segundo	Efecto sobre la carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y no está bien establecida	concentraciones en pacientes que toman estos agentes de forma concomitante. No se recomienda la co-administración.
antidepresivo: trazodona	↑ trazodona	Co-administración está contraindicada con Invirase / ritonavir como el aumento de las concentraciones de trazodona puede resultar en con riesgo de muerte cardiaca arritmia [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Los antidepresivos tricíclicos segundo Amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina	↑ Los tricíclicos	Se recomienda el control la concentración terapéutica de los antidepresivos tricíclicos cuando se coadministra con Invirase / ritonavir.
Otros antidepresivos: nefazodona segundo	• saquinavir	Utilizar con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas. Se recomienda control de la toxicidad de saquinavir.
antifúngicos: ketoconazol una, itraconazol segundo	↔ saquinavir Ritonavir ↔ ↑ ketoconazol • itraconazol • saquinavir	Cuando se co-administran Invirase / ritonavir y ketoconazol, las concentraciones plasmáticas de ketoconazol se incrementan (ver Tabla 5). Por lo tanto, no se recomiendan dosis de ketoconazol o itraconazol > 200 mg / día. Se recomienda control de la toxicidad de saquinavir. Utilizar con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas.
Contra la gota: La colchicina	↑ La colchicina	<u>Tratamiento de la gota bengalas-co-administración de la colchicina en pacientes en Invirase / ritonavir:</u> 0,6 mg (1 tableta) x 1 dosis, seguido de 0,3 mg (comprimido media) 1 hora más tarde. Dosis que se repite no antes de 3 días. <u>El tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) co-administración de la colchicina en pacientes en Invirase / ritonavir:</u> dosis máxima diaria de 0,6 mg (se puede dar como 0,3 mg dos veces al día). <u>La profilaxis de la gota bengalas-co-administración de la colchicina en pacientes en Invirase / ritonavir:</u> Si el régimen colchicina original de 0,6 mg dos veces al día, el régimen se debe ajustar a 0,3 mg una vez al día. Si el régimen colchicina original, fue de 0,6 mg una vez al día, el régimen se debe ajustar a 0,3 mg una vez cada dos días. Los pacientes con insuficiencia renal o hepática No se deben administrar colchicina con Invirase / ritonavir.
Antiinfecciosos: Claritromicina, eritromicina halofantrina pentamidina	↑ claritromicina ↑ Eritromicina ↑ halofantrina ↔ pentamidina	La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de graves y / o potencialmente mortales arritmia cardiaca [Véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Antiinfecciosos: antibióticos de estreptogramina (quinupristina / dalfopristina segundo)	antibióticos de estreptogramina tales como quinupristina / dalfopristina inhibir CYP3A4; las concentraciones de saquinavir pueden aumentarse	Se recomienda monitorizar la toxicidad de saquinavir. Utilizar con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas.

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
Acido fusídico	<ul style="list-style-type: none"> † saquinavir † Acido fusídico † El ritonavir 	El uso concomitante de ácido fusídico y Invirase / ritonavir no se recomienda debido al potencial de aumento de la toxicidad mutuos. La interacción entre Invirase / ritonavir y ácido fusídico no ha sido evaluado formalmente. Co-administración de ácido fusídico y Invirase / ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico, saquinavir y ritonavir.
antimicobacteriano: rifabulina una dapsona segundo	↔ saquinavir • rifabulina Ritonavir ↔ • dapsona	<p>No se requiere ajuste de la dosis de Invirase / ritonavir (1000/100 mg bid) si Invirase / ritonavir se administra en combinación con rifabulina.</p> <p>se recomienda reducir la dosis de rifabulina en al menos el 75% de la dosis normal de 300 mg / día (es decir, una dosis máxima de 150 mg cada dos días o tres veces por semana). El aumento de la vigilancia de eventos adversos, incluyendo los niveles de enzimas hepáticas neutropenia y se justifica en pacientes que reciben la combinación.</p> <p>Considere el seguimiento de las concentraciones de rifabulina para asegurar una exposición adecuada.</p> <p>Co-administración de saquinavir / ritonavir con fármacos que se metabolizan por vía de CYP3A4 puede resultar en concentraciones plasmáticas elevadas de estos fármacos. No se recomienda la administración conjunta con dapsona oral.</p>
antimicobacteriano: rifampicina	• rifampicina	Co-administración está contraindicada con Invirase / ritonavir como parte de un régimen de ART, debido al riesgo de toxicidad hepatocelular grave [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
antipsicótico: quetiapina	• quetiapina	<p><u>Iniciación de Invirase con ritonavir en pacientes que tomaban quetiapina:</u></p> <p>Considere la terapia antirretroviral alternativa para evitar aumentos de exposición al fármaco quetiapina. Si co-administración es necesario, reducir la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y el monitor de reacciones adversas con quetiapina asociado. Consulte la información de prescripción de quetiapina para obtener recomendaciones sobre la vigilancia de reacciones adversas.</p> <p><u>La iniciación de la quetiapina en pacientes que toman Invirase con ritonavir:</u></p> <p>Consulte la quetiapina información de prescripción para la dosificación inicial y titulación de quetiapina.</p>
antipsicótico: lurasidone	• lurasidone	La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
antipsicóticos: clozapina, haloperidol, pimozida, sertindol, ziprasidona, fenotiazinas (por ejemplo clorpromazina, mesoridazina, tioridazina).	<ul style="list-style-type: none"> • La clozapina • haloperidol • pimozida • ziprasidona • clorpromazina • mesoridazina • sertindol • tioridazina 	La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales, tales como arritmias cardiacas [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
benzodiazepina: Triazolam, por vía oral El midazolam se administra	† midazolam † triazolam	La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales como la sedación prolongada o aumentada o depresión respiratoria [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
<p>Las benzodiazepinas segundo:</p> <p>Alprazolam, clorazepato, diazepam, flurazepam</p> <p>Por vía intravenosa administrada Midazolam</p>	<ul style="list-style-type: none"> Las benzodiazepinas <p>↑ midazolam</p>	<p>significado clínico es desconocido. Se recomienda una estrecha monitorización de los pacientes para efectos de la benzodiazepina; puede ser necesaria una disminución de la dosis de benzodiazepina.</p> <p>Si Invirase / ritonavir se coadministra con midazolam parenteral, estrecha monitorización de la depresión respiratoria y / o sedación prolongada deben ejercerse y ajuste de la dosis debe ser considerado.</p>
<p>Bloqueadores de los canales de calcio segundo:</p> <p>Diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, verapamil, amlodipina, nisoldipina, isradipina</p>	<ul style="list-style-type: none"> Bloqueadores de los canales de calcio 	<p>Se recomienda una estrecha monitorización clínica de los pacientes.</p>
<p>Sistémicas / inhalados / nasales / oftálmicos Corticosteroides:</p> <p>por ejemplo, betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona segundo, fluticasona segundo, metilprednisolona, mometasona, prednisona, triamcinolona</p>	<ul style="list-style-type: none"> saquinavir Los corticosteroides 	<p>Co-administración de Invirase / ritonavir con dexametasona sistémica u otros corticosteroides sistémicos que inducen la CYP3A puede provocar la pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia a saquinavir. Considere corticosteroides alternativas.</p> <p>Co-administración de Invirase / ritonavir con corticosteroides de que las exposiciones se incrementan significativamente por inhibidores potentes del CYP3A puede aumentar el riesgo de síndrome de Cushing y supresión adrenal. corticosteroides alternativos incluyendo beclometasona y prednisolona (para los que PK y / o PD se ven menos afectadas por los inhibidores potentes del CYP3A en relación con otros esteroides) deben considerarse, en particular para uso a largo plazo.</p>
<p>Los glucósidos digitálicos: digoxina una</p>	<ul style="list-style-type: none"> digoxina <p>Los aumentos en la concentración de digoxina en suero fueron mayores en sujetos femeninos en comparación con sujetos masculinos cuando la digoxina se administró junto con Invirase / ritonavir.</p>	<p>Se debe tener precaución cuando Invirase / ritonavir y digoxina son co-administrados; las concentraciones de digoxina en suero deben ser controlados y pueden necesitar ser reducida cuando se coadministra con Invirase / ritonavir la dosis de digoxina.</p>
<p>antagonistas del receptor de endotelina: bosentan</p>	<p>↑ Bosentan</p>	<p><u>La administración concomitante de bosentan en pacientes tratados con Invirase / ritonavir:</u></p> <p>En los pacientes que han estado recibiendo Invirase / ritonavir durante al menos 10 días, comience a bosentan a 62,5 mg una vez al día o cada dos días en base a la tolerabilidad individual.</p> <p><u>La coadministración de Invirase / ritonavir en pacientes tratados con bosentan:</u></p> <p>Deje de usar bosentan al menos 36 horas antes de la iniciación de Invirase / ritonavir.</p> <p>Después de al menos 10 días después de la iniciación de Invirase / ritonavir, reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o cada dos días en base a la tolerabilidad individual.</p>
<p>derivados de la ergotamina: Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina</p>	<p>↑ dihidroergotamina, ↑ ergonovina, ↑ ergotamina, ↑ metilergonovina</p>	<p>Co-administración está contraindicado en Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de reacciones graves y potencialmente mortales tales como la toxicidad ergot se caracterizan por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].</p>

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
<p>Hierbas del producto: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> <p>Las cápsulas de ajo <small>segundo</small></p>	<p>↓ saquinavir</p>	<p>productos de hierbas que contienen hierba de San Juan no deben utilizarse concomitantemente con Invirase / ritonavir porque co-administración puede conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a INVIRASE o a la clase de inhibidores de la proteasa.</p> <p>Co-administración de cápsulas de ajo y saquinavir no se recomienda debido a la posibilidad de cápsulas de ajo para inducir el metabolismo de saquinavir que puede resultar en concentraciones de saquinavir sub-terapéuticas.</p>
<p>inhibidores de la reductasa de la HMG-CoA reductasa: Lovastatina, simvastatina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • lovastatina • simvastatina 	<p>Co-administración está contraindicada con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de miopatía incluyendo rhabdomiolisis [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].</p>
<p>inhibidores de la HMG-CoA reductasa <small>segundo</small>: atorvastatina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • atorvastatina 	<p>Se valora la atorvastatina dosis cuidadosamente y utilizar la dosis más baja necesaria; no excedan de atorvastatina 20 mg / día. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar signos y síntomas de miopatía (por ejemplo, debilidad muscular, dolor muscular, aumento de la creatina quinasa).</p>
<p>inmunosupresores: tacrolimus</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tacrolimus 	<p>La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a la posibilidad de graves y / o potencialmente mortales arritmia cardiaca [Véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].</p>
<p>inmunosupresores: ciclosporina <small>segundo</small>, rapamicina <small>segundo</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • inmunosupresores 	<p>Se recomienda el control la concentración terapéutica de agentes inmunosupresores cuando se coadministra con Invirase / ritonavir.</p>
<p>Inhalado agonista beta: salmeterol</p>	<p>↑ salmeterol</p>	<p>No se recomienda la administración simultánea de salmeterol con Invirase / ritonavir. La combinación puede dar lugar a aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.</p>
<p>analgésico narcótico: Metadona <small>una</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metadona 	<p>puede ser necesario un aumento cuando se coadministra con Invirase / ritonavir La dosis de metadona. Utilizar con precaución. efectos aditivos sobre QT y / o prolongación del intervalo PR pueden ocurrir con Invirase / ritonavir [véase <i>Contraindicaciones (4)</i> y <i>Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)</i>].</p>
<p>Anticonceptivos orales: Etinilestradiol <small>segundo</small></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Etinilestradiol 	<p>medidas anticonceptivas alternativas o adicionales deben utilizarse cuando los anticonceptivos orales a base de estrógenos y Invirase / ritonavir se administran conjuntamente.</p>

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
<p>inhibidores de la PDE5 (Fosfodiesterasa de tipo 5 inhibidores): sildenafil una, vardenafilo segundo, tadalafil segundo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sildenafil • saquinavir • vardenafilo • Tadalafil <p>Sólo la combinación de sildenafil con cápsulas de saquinavir mesilato (gel blando) se ha estudiado a las dosis utilizadas para el tratamiento de la disfunción eréctil.</p>	<p>Puede resultar en un aumento en los eventos adversos asociados-inhibidor de la PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, alteraciones visuales, y priapismo.</p> <p><u>El uso de inhibidores PDE-5 para la hipertensión arterial pulmonar (PAH):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-administración está contraindicada con Invirase / ritonavir cuando sildenafil (Revatio) se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>]. <p>Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafilo (Adcirca®) con Invirase / ritonavir:</p> <p><u>La coadministración de Adcirca en pacientes tratados con Invirase / ritonavir:</u></p> <p>En los pacientes que recibieron Invirase / ritonavir durante al menos una semana, comenzar Adcirca a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día sobre la base de la tolerabilidad individual.</p> <p><u>La coadministración de Invirase / ritonavir en pacientes en Adcirca:</u></p> <p>Evitar el uso de Adcirca durante el inicio de Invirase / ritonavir. Pare Adcirca al menos 24 horas antes de iniciar Invirase / ritonavir. Después de al menos una semana después de la iniciación de Invirase / ritonavir, reanudar Adcirca a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día sobre la base de la tolerabilidad individual.</p> <p><u>El uso de inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil:</u></p> <p>Utilice sildenafil con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas con aparición de acontecimientos adversos cuando se administra concomitantemente con Invirase / ritonavir. Utilice vardenafil con precaución en dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas con aparición de acontecimientos adversos cuando se administra concomitantemente con Invirase / ritonavir. Utilice tadalafil con precaución en dosis reducidas de no más de 10 mg cada 72 horas con aparición de acontecimientos adversos cuando se administra concomitantemente con Invirase / ritonavir.</p>
<p>Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol una</p>	<ul style="list-style-type: none"> • saquinavir 	<p>Cuando Invirase / ritonavir se co-administra con omeprazol, las concentraciones de saquinavir se incrementan significativamente. Si inhibidor de la bomba de protones de omeprazol u otro se toma concomitantemente con Invirase / ritonavir, se recomienda el seguimiento de la toxicidad potencial de saquinavir se recomienda precaución, particularmente síntomas gastrointestinales, aumento de los triglicéridos, trombosis venosa profunda, y prolongación del intervalo QT.</p> <p>Utilizar con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas.</p>
<p>inhibidores de la tirosina quinasa: dasatinib Sunitinib</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dasatinib • sunitinib 	<p>La administración concomitante está contraindicado con Invirase / ritonavir debido a potencialmente mortal arritmia cardíaca [véase <i>Contraindicaciones (4)</i>]</p>
<p>Vasodilatadores (periféricos): Por vía intravenosa administrada Vincamina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • vincamina 	<p>Se recomienda monitorizar la toxicidad de vincamina. Utilizar con precaución debido a los posibles arritmias cardíacas.</p>
<p>Otros fármacos que son sustratos de CYP3A:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • disopiramida 	<p>Co-administración está contraindicada con Invirase / ritonavir debido</p>

Concomitante del tipo de droga: Nombre del medicamento	Efecto de en Concentración de Saquinavir o concomitante Fármaco	comentario clínica
disopiramida quinina	<ul style="list-style-type: none"> Quinina 	a la posibilidad de graves y / o potencialmente mortales arritmia cardiaca [Véase <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Otros fármacos que son sustratos de CYP3A: fentanilo ^{segundo} alfentanilo ^{segundo}	<ul style="list-style-type: none"> fentanilo alfentanilo 	Co-administración con estos fármacos puede acentuar los efectos secundarios observados con el uso de fentanilo o alfentanilo incluyendo depresión respiratoria, apnea y bradicardia.

† Esta lista proporciona ejemplos de medicamentos interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas con Invirase / ritonavir y puede no ser exhaustiva

una Ver **Farmacocinética, Interacciones de Fármacos (12.3)**, la **Tabla 5** y **Tabla 6** para la magnitud de las interacciones.

segundo interacción Invirase / ritonavir no ha sido evaluada.

do Observado o efecto predicho.

7.4 Drogas sin clínicamente significativo Interacciones con Invirase / ritonavir

Basado en los estudios de interacción realizados con Invirase / ritonavir, no se observó un efecto significativo para saquinavir cuando se coadministra con fosamprenavir. No se observó un efecto significativo para la enfuvirtida cuando se coadministra con Invirase / ritonavir.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Categoría B del embarazo

Los estudios de reproducción realizados con saquinavir no han mostrado embriotoxicidad o teratogenicidad en ratas y conejos. Debido a la biodisponibilidad limitada de saquinavir en animales y / o limitaciones de dosificación, las exposiciones plasmáticas (valores AUC) en las respectivas especies fueron de aproximadamente 29% (usando rata) y 21% (de conejo) de los obtenidos en humanos a la dosis clínica recomendada combinado con ritonavir. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada. Saquinavir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Registro Antirretroviral del Embarazo

Para monitorear los resultados materno-fetales de mujeres embarazadas expuestas a medicamentos antirretrovirales, incluyendo Invirase / ritonavir, un Registro Antirretroviral del Embarazo ha sido establecida. Se anima a los médicos que registren sus pacientes llamando al 1-800-258-4263.

8.3 Madres lactantes

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH-1.

No se conoce si saquinavir se excreta en la leche humana. Debido tanto a la posibilidad de transmisión del VIH-1 y el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, las madres deben recibir instrucciones de no amamentar si están recibiendo Invirase / ritonavir.

8.4 uso pediátrico

La seguridad y actividad de Invirase se han evaluado en 68 sujetos pediátricos 4 meses a menos de 16 años de edad tratados con cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) combinados con cualquiera de ritonavir o con lopinavir / ritonavir en dos ensayos clínicos. Los datos del ensayo NV20911 demostró que las cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) combinado con dosis bajas de ritonavir proporcionan niveles plasmáticos de saquinavir que fueron significativamente mayores que los observados históricamente en los adultos en la dosis aprobada [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. El ensayo HIVNAT 017 proporciona la actividad y la seguridad de los datos de 96 semanas de largo plazo; Sin embargo, los datos farmacocinéticos de este estudio no pueden ser validados.

HIVNAT 017 era un estudio abierto, el juicio de un solo brazo en dos centros en Tailandia que evaluó el uso de cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) (50 mg por kg dos veces al día dados como cápsulas de 200 mg) con lopinavir / ritonavir (230 / 57,5 mg / m² dos veces al día) durante 96 semanas. Cincuenta sujetos 4 años a menos de 16 años de edad se inscribieron. En esta población de ensayo, el tratamiento resultó en ARN VIH-1 <400 copias / ml en la semana 96 en el 78% de los sujetos (VIH-1 RNA <50 copias por ml en la semana 96 en 66%). La media de porcentaje de linfocitos CD4 aumentó de 8% en el cribado a 22% en la semana 96.

NV20911 era un estudio abierto, ensayo multinacional que evaluó la farmacocinética, seguridad y actividad de las cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) (50 mg por kg dos veces al día en forma de cápsulas de 200 mg, hasta la dosis de adulto de 1000 mg dos veces al día) y la solución oral de ritonavir plus • 2 ARV fondo. Dieciocho sujetos de 4 meses a menos de 6 años de edad se inscribieron. El tratamiento con Invirase / ritonavir resultó en ARN VIH-1 <400 copias por ml en la semana 48 en 72% de los sujetos (VIH-1 RNA <50 copias por ml en la semana 48 en 61%). El porcentaje de sujetos con ARN VIH-1 <50 copias por ml en la semana 48 fue del 61%. La media de porcentaje de linfocitos CD4 aumentó de 29% en el cribado a 34% en la semana 48. El estado de equilibrio s exposiciones aquinavir observados en los ensayos pediátricos fueron sustancialmente más altos que los datos históricos en los adultos donde se observaron dosis y dependiente de la exposición del intervalo QTc y la prolongación del PR [ver *Advertencias y precauciones (5.3, 5.4), la farmacología clínica (12.2,*

12.3)]. A pesar de que las anomalías en el electrocardiograma no se informaron en estos ensayos pediátricos, los ensayos fueron pequeños y no está diseñado para evaluar los intervalos QT o relaciones públicas. Modelado y simulación de evaluación de las relaciones farmacodinámicos farmacocinéticos / en sujetos pediátricos sugieren que la reducción de la dosis de Invirase para minimizar el riesgo de prolongación del intervalo QT es probable que reduzca la eficacia antiviral. Además, no se dispone de datos de eficacia clínica en INVIRASE dosis de menos de 50 mg por kg en sujetos pediátricos. Por lo tanto, las recomendaciones de dosis pediátricas que son realmente eficaces y por debajo de los umbrales de preocupación con respecto a la prolongación del intervalo QT y PR no se pudo determinar.

8.5 uso geriátrico

Los ensayos clínicos de INVIRASE no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la dosificación Invirase / ritonavir en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia de fármacos.

8.6 Insuficiencia renal

El aclaramiento renal es una vía de eliminación menor; la ruta principal de excreción para saquinavir es por metabolismo hepático. Por lo tanto, no ajuste de la dosis inicial es necesario para los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) no se han estudiado, y se debe tener precaución cuando se prescriba Invirase / ritonavir en esta población.

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis es necesaria para los pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática leve o moderada basada en datos limitados. En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis, alcoholismo crónico y / o otras anomalías hepáticas subyacentes, ha habido informes de enfermedad hepática empeoramiento [ver *Farmacología clínica (12.3)]. Invirase / ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave [véase Contraindicaciones (4)].*

10 SOBREDOSIS

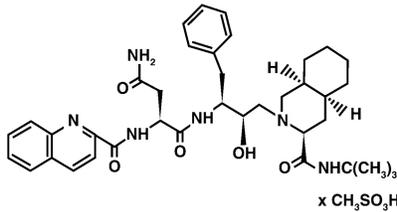
Existe una experiencia limitada de sobredosis con saquinavir.

No hay toxicidades agudas o secuelas se observaron en un sujeto que ingirió 8 gramos de INVIRASE como una dosis única. El sujeto se trató con la inducción de la emesis dentro de 2 a 4 horas después de la ingestión. Un segundo sujeto ingirió 2,4 gramos de Invirase en combinación con 600 mg de ritonavir dolor y con experiencia en la garganta que duró 6 horas y luego resuelto. En un estudio exploratorio estudio de fase II de la dosificación oral con Invirase a 7.200 mg por día (1200 mg cada 4 horas), no hubo toxicidades graves reportados a través de las primeras 25 semanas de tratamiento.

El tratamiento de la sobredosis con saquinavir debe consistir en medidas generales de soporte, incluyendo monitorización de los signos vitales y ECG y observación del estado clínico del paciente. Desde saquinavir alta unión a proteínas, la diálisis es poco probable que sea beneficiosa en la eliminación de la sustancia activa.

11 DESCRIPCIÓN

marca INVIRASE de mesilato de saquinavir es un inhibidor de la humana de tipo virus de la inmunodeficiencia 1 (VIH-1) de la proteasa. El nombre químico de mesilato de saquinavir es N-terc-butil-decahidro-2- [2 (R) -hidroxi-4-fenil-3 (S) - [[N- (2 quinolilcarbonil) -L- asparaginil] amino] butil] - (4aS, 8aS)-3 isoquinolina (S) -carboxamida metanosulfonato con una fórmula molecular $C_{38}H_{50}NO_5$ y un peso molecular de 766,96. El peso molecular de la base libre es 670,86. mesilato de Saquinavir tiene la siguiente fórmula estructural:



mesilato de Saquinavir es un blanco a blanquecino, polvo muy fino con una solubilidad acuosa de 2,22 mg por ml a 25 ° C. tabletas Invirase están disponibles como de color naranja claro a grisáceo o de color marrón-naranja, cilíndrica oval, comprimido recubierto con película biconvexos para la administración oral en la fuerza de 500 mg (como base libre saquinavir). Cada comprimido también contiene los ingredientes inactivos lactosa, celulosa microcristalina, povidona K30, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. Cada capa de película contiene hipromelosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, y triacetina.

cápsulas Saquinavir mesilato (gel duro) son de color marrón claro y, cápsulas de gelatina dura opacas verde para uso oral en una resistencia de 200 mg (como base libre saquinavir) [*ver PRESENTACIÓN / almacenamiento y manipulación (16)*]. Cada cápsula también contiene los ingredientes inactivos lactosa, celulosa microcristalina, povidona K30, glicolato sódico de almidón, talco y estearato de magnesio. Cada cubierta de la cápsula contiene gelatina y agua con los siguientes sistemas de colorantes: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, FD & C Blue # 2, y dióxido de titanio. Estas cápsulas no están siendo comercializados actualmente.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

INVIRASE es un agente antirretroviral [*ver Microbiología (12.4)*]

12.2 farmacodinámica

intervalo QTcS se evaluó en un estudio aleatorizado, placebo y activo (moxifloxacin 400 mg una vez al día) estudio cruzado controlado en 59 adultos sanos, con las mediciones de ECG en el día 3. La media máxima (95% límite de confianza superior) las diferencias en el intervalo de QTcS de placebo después de la línea de base de corrección fueron 18,9 (22,0) y 30,2 (33,4) ms para 1000/100 mg dos veces al día y supratrapéutica 1500/100 mg dos veces al día de Invirase / ritonavir, respectivamente. Hay un efecto retardado entre QTc cambio intervalo y las concentraciones de fármaco, con los QTcS de referencia corregida con placebo ajustado máximos observados en alrededor de 12-20 horas después de la dosis. Invirase / ritonavir 1500/100 mg dos veces al día dio como resultado un Día 3 Medio C_{max} de Invirase aproximadamente 40% mayor que la media C_{max} observado en el día 3 con la dosis terapéutica aprobada en voluntarios sanos (dentro del mismo estudio). QTcS en este estudio fue de QT / RR 0,319 para los hombres y QT / RR 0,337 para las mujeres, que son similares a la corrección de Friedericia (QTcF = QT / RR 0,3333).

PR y QRS prolongaciones del intervalo también se observaron en los sujetos que recibieron Invirase / ritonavir en el mismo estudio en el día 3. La media máxima (95% límite de confianza superior) diferencia del placebo en el intervalo PR después de la línea de base de corrección fueron 28,6 (31,6) y 38,4 (41,4) ms para 1000/100 mg dos veces al día y supratrapéutica 1500/100 mg dos veces al día saquinavir / ritonavir respectivamente. La media máxima (95% límite de confianza superior) diferencia del placebo en el intervalo QRS después de la corrección de línea de base fueron 2,9 (3,9) y

4.4 (5.3) ms para 1000/100 mg dos veces al día y supratrapéutica 1500/100 mg dos veces al día Invirase / ritonavir respectivamente. En este estudio el uso de sujetos sanos, prolongación del intervalo PR de > 200 ms también se observó en el 40% y el 47% de los sujetos que recibieron Invirase / ritonavir 1000/100 mg dos veces y 1500/100 mg bid, respectivamente, en el Día 3. Tres (3 %) sujetos en el brazo de control moxifloxacin activo y 5% en el grupo placebo experimentaron PR prolongación de > 200 ms.

El efecto de la iniciación del tratamiento con un régimen de dosificación de Invirase / ritonavir 500/100 mg dos veces al día en combinación con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) durante los primeros 7 días de tratamiento seguido de INVIRASE® / ritonavir 1,000 / 100 mg dos veces al día en combinación con dos NRTI en los subsiguientes 7 días en el intervalo QTc, PK, y la carga viral se evaluó en una etiqueta abierta estudio de observación de 2 semanas en 23 VIH-1 infectadas pacientes, sin tratamiento previo. mediciones de ECG y de PK se recogieron en los Días

3, 4, 7, 10, y 14 de tratamiento. Dos de 21 (9%) de los pacientes en todos los días de estudio tenían cambio máximo QTcF de densos predosis basales \geq 30 mseg después de la administración del régimen de Invirase / ritonavir modificado y el máximo cambio medio desde la densa línea de base antes de la dosis en el QTcF era <10 mseg a través de todos jornadas de estudio. La proporción de pacientes con una reportado intervalo PR prolongación > 200 mseg en este estudio varió de 3/22 (14%) (día 3) a 8/21 (38%) (Día 14). Estos resultados sugieren que el riesgo de prolongación del intervalo QTc se reduce con el régimen de Invirase / ritonavir dosificación modificado, basado en una comparación de un estudio cruzado al estudio QTc moxifloxacin controlado descrito anteriormente.

12.3 farmacocinética

La farmacocinética de Invirase / ritonavir 1000/100 mg dos veces al día se han evaluado en sujetos infectados por el VIH-1 y sujetos sanos. AUC saquinavir en estado estable, C_{max}, y C_{min} en sujetos sanos son aproximadamente 50% más alta que la observada en-1- VIH sujetos infectados.

adultos

Absorción y biodisponibilidad en adultos

biodisponibilidad similares se demostró cuando se administró 1,000 mg de tabletas de Invirase o 1.000 mg de cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) con dosis bajas de ritonavir (100 mg) **en condiciones de alimentación. La relación de las exposiciones de medias (90% de intervalo de confianza) de tabletas vs cápsulas fue de 1,10 (01/04 a 01/16) para AUC_{0-∞} y 1.19 (1.14 a 1.25) para C_{máx}.**

La biodisponibilidad absoluta de saquinavir administrado como cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) promedió 4% (CV 73%, rango: 1% a 9%) en 8 voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 600 mg (3 x 200 mg) de mesilato de saquinavir después de un desayuno alto en grasas (48 g de proteína, 60 g de hidratos de carbono, 57 g de grasa; 1.006 kcal). La baja biodisponibilidad se piensa que es debido a una combinación de una absorción incompleta y un extenso metabolismo de primer paso.

Invirase / ritonavir a una dosis de 1000/100 mg dos veces al día proporciona saquinavir exposiciones sistémicas más de un período de 24 horas que son similares a los obtenidos con las cápsulas de gelatina blanda de saquinavir con ritonavir 1000/100 mg dos veces al día y mayor que el conseguido con saquinavir suave cápsulas de gel 1200 mg tres veces al día (ver **Tabla 3**). **Tabla 3**

Los parámetros farmacocinéticos de saquinavir en estado estacionario tras la administración de los diferentes regímenes en los sujetos infectados por el VIH-1

Régimen de dosificación	norte	AUC _τ (Ng · h / mL)	AUC _{24h} (Ng · h / mL)	do _{min} (Ng / ml)
cápsulas Saquinavir mesilato (gel duro) 600 mg tid (media aritmética, % CV)	10	866 (62)	2598	79
cápsulas Saquinavir mesilato (gel suave) 1200 mg tid (media aritmética)	31	7249	21747	216
cápsulas Saquinavir mesilato (gel duro) 1000 mg de oferta + ritonavir 100 mg bid (media geométrica y los IC del 95%)	24	14607 (10218-20882)	29214	371 (245 a 561)
cápsulas Saquinavir mesilato (gel suave) 1000 mg de oferta + ritonavir 100 mg bid (media geométrica y el 95% CI)	24	19085 (13943-26124)	38170	433 (301 a 622)

τ es el intervalo de dosificación (es decir, 8H si tres veces al día y 12h si dos veces al día)

En VIH-1 los pacientes infectados no tratados previamente que inician el tratamiento Invirase / ritonavir con un régimen de dosificación Invirase / ritonavir modificado de Invirase 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento seguido por un aumento en la dosis INVIRASE a 1000 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante 7 días, las exposiciones sistémicas de saquinavir en el día 3 fueron aproximadamente 70% más baja en comparación con Invirase / ritonavir 1000/100 mg régimen de dos veces al día en el Día 3 en voluntarios sanos. Saquinavir exposiciones sistémicas a través de los días de estudio en general de alcanzar o superar el rango de valores históricos **de estado estacionario con la norma Invirase / ritonavir 1,000 mg / 100 mg régimen de dosificación dos veces al día (ver **Tabla 3** y **Tabla 4**). **Tabla 4:****

La media (CV%) Parámetros de PK después de la administración del régimen de Invirase / ritonavir Modificado en el tratamiento de Naïve 1 VIH-pacientes infectados Tratamiento iniciando con Invirase / ritonavir

Parámetro	Día 3 500/100 mg (N = 22)	Día 7 500/100 mg (N = 21)	Día 14 1000/100 mg (N = 21)	TQT Día de Estudio 3* (1000/100 mg) (N = 57)
AUC _τ (ng · h / ml)	27.100 (35,7)	12.600 (54,5)	31.100 (49,6)	94.800 (32,2)
do _{max} (ng / ml)	4.030 (29,1)	1960 (53,3)	4.860 (46,8)	11.200 (29,2)
do ₁₂ (ng / ml)	899 (64,9)	416 (98,5)	1.120 (80,9)	-

* Los datos históricos del estudio a fondo del intervalo QT con Invirase / ritonavir 1000/100 mg dos veces realizados en voluntarios sanos

Efecto de los alimentos

La AUC media de 24 horas después de una única de 600 mg de dosis oral (6 x 100 mg) en voluntarios sanos (n = 6) se aumentó de 24 ng · h / mL (CV 33%), en condiciones de ayuno, a 161 ng · h / ml (CV 35%) cuando INVIRASE se le dio después de un desayuno rico en grasas (48 g de proteína, 60 g de hidratos de carbono, 57 g de grasa; 1.006 kcal). Saquinavir AUC de 24 horas y C_{máx} (n = 6) tras la administración de una comida alta en calorías (943 kcal, 54 g de grasa) fueron en promedio 2 veces mayores que después de una caloría inferior, comida rica en grasas (355 kcal, 8 g de grasa). El efecto de los alimentos se ha demostrado que persistir durante hasta 2 horas.

Invirase / ritonavir debe tomarse dentro de 2 horas después de una comida.

Distribución

El volumen en estado estacionario de distribución medio después de la administración intravenosa de una dosis de 12 mg de saquinavir (n = 8) fue de 700 L (CV 39%), lo que sugiere particiones de saquinavir en los tejidos. Saquinavir fue de aproximadamente 98% a las proteínas plasmáticas en un intervalo de concentración de 15 a 700 ng / mL. En dos sujetos que recibieron saquinavir mesilato de 600 mg tres veces al día, las concentraciones de líquido cefalorraquídeo fueron insignificantes en comparación con las concentraciones de búsqueda de muestras de plasma.

Metabolismo y eliminación

Los estudios in vitro utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que el metabolismo de saquinavir es citocromo P450, mediante el isoenzima específica, CYP3A4, responsable de más del 90% del metabolismo hepático. Sobre la base de estudios in vitro, saquinavir se metaboliza rápidamente a una gama de compuestos inactivos mono- y di-hidroxiado. En un estudio de balance de masas utilizando 600 mg ¹⁴C saquinavir (n = 8), 88% y 1% de la radiactividad administrada por vía oral se recuperó en heces y orina, respectivamente, dentro de los 5 días de dosificación. En un 4 sujetos adicionales administrado 10,5 mg ¹⁴C-saquinavir por vía intravenosa, 81% y 3% de la radiactividad administrada por vía intravenosa se recuperó en heces y orina, respectivamente, dentro de los 5 días de dosificación. En estudios de equilibrio de masa, 13% de la radiactividad circulante en plasma se atribuyó a fármaco inalterado después de la administración oral y el resto atribuido a metabolitos de saquinavir. Después de la administración intravenosa, 66% de la radioactividad circulante se atribuyó a fármaco inalterado y el resto atribuido a metabolitos de saquinavir, lo que sugiere que saquinavir sufre un extenso metabolismo de primer paso. El aclaramiento sistémico de saquinavir fue rápida, 1,14 L / h / kg (CV 12%) después de dosis intravenosas de 6, 36, y 72 mg. El tiempo de residencia medio de saquinavir fue de 7 horas (n = 8).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

farmacocinética de saquinavir en pacientes con insuficiencia renal no se ha investigado. Sólo el 1% de saquinavir se excreta en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación saquinavir probable sería mínimo. Sin embargo, los sujetos con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) no se han estudiado, y las concentraciones de saquinavir pueden ser elevados en estas poblaciones.

Deterioro hepático

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética en estado estacionario de Invirase / ritonavir (1000/100 mg bid durante 14 días) se investigó en 7 sujetos infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (6 con puntuación de Child-Pugh de 7 y 1 con puntuación de 9 de Child-Pugh). El estudio incluyó un grupo de control que consta de 7 sujetos infectados por VIH-1 con función hepática normal emparejado con los sujetos con insuficiencia hepática para la edad, sexo, peso y consumo de tabaco. La media (% coeficiente de **variación entre paréntesis**) los valores para AUC INVIRASE₀₋₁₂ y C_{máx} fueron **24,3 (102%) g · h / ml** y **3,6 (83%) g / ml**, sujetos respectivamente, infectadas por VIH-1 para con insuficiencia hepática moderada. Los valores correspondientes en el grupo control fueron 28,5 (71%) g · h / ml y 4,3 (68%) g / ml. La relación de la media geométrica (relación de los parámetros **farmacocinéticos en sujetos con insuficiencia hepática con sujetos con función hepática normal**) (90% intervalo de confianza) fue de **0,7 (0,3 a 1,6)** para ambos AUC₀₋₁₂ y C_{máx}, lo que sugiere reducción de aproximadamente el 30% en la exposición de saquinavir en sujetos con insuficiencia hepática moderada. No es necesario ajustar la dosis tiene una garantía de Invirase / ritonavir en pacientes infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática leve o moderada [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Género, raza y edad

Se observó una diferencia de género, con las hembras que muestran una mayor exposición saquinavir que los machos (media AUC 56% superior, media C_{máx} 26% superior), en el estudio de biodisponibilidad relativa comparando 1.000 mg de tabletas de Invirase a 1.000 mg de cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) en combinación con ritonavir. No hubo pruebas de que la edad y el peso corporal explican la diferencia de género en este estudio. A diferencia clínicamente significativa en la seguridad y la eficacia entre hombres y mujeres no se ha comunicado con el régimen de dosificación aprobado (saquinavir 1000 mg / 100 mg de ritonavir dos veces al día). El efecto de la raza sobre la farmacocinética de saquinavir no se ha investigado. La farmacocinética de saquinavir no han sido evaluadas en los ancianos.

Los sujetos pediátricos

El estado de equilibrio farmacocinético información está disponible a partir de sujetos pediátricos infectados por VIH-1 de NV20911 estudio. En este estudio, cinco sujetos de menos de 2 años de edad y 13 sujetos de entre 2 y menos de 6 años de edad recibieron 50 mg por kg saquinavir dos veces al día (no más de 1000 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir a 3 mg / kg para sujetos con peso corporal que varía de 5 a <15 kg o 2,5 mg por kg para los sujetos con peso corporal que varía de 15 a 40 kg (no más de 100 mg dos veces al día). Para los sujetos que no pueden tragar las cápsulas saquinavir mesilato (gel duro), los contenidos de las cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) se mezclaron con jarabe de azúcar o jarabe de sorbitol (para los sujetos con diabetes de tipo I o intolerancia a la glucosa), mermelada, o **fórmula de bebé . 0-12 37269 • 18 232 ng · h / mL; do_{canal} 1811 • 998 ng / ml; do_{máx}**

5464 • 2782 ng / ml, y el día 3 exposiciones pueden estar dentro del rango de la exposición asociada con QT y PR prolongación [ver *Farmacología clínica (12.2)*]. El número de sujetos era demasiado bajo y los datos farmacocinéticos demasiado variable en sujetos menores de 2 años para establecer una recomendación de dosis apropiado para este grupo de edad. Los datos farmacocinéticos de sujetos de entre 6 y 16 años no estaban disponibles para las comparaciones con las observaciones de NV20911, ya que los datos de HIVNAT 017 no pudieron ser validados [ver *Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. *Interacciones con la drogas*

Tabla 5 resume el efecto de las cápsulas de saquinavir mesilato (gel suave) y INVIRASE con y sin ritonavir en la AUC media geométrica y C_{máx} de coadministra drogas. **Tabla 6** resume el efecto de los fármacos coadministrados en la AUC media geométrica y C_{máx} de saquinavir.

Tabla 5 Efecto de Saquinavir (+/- Ritonavir) en el Pharm acoki netics de coadministra Drugs coadministrado Drogas

	Saquinavir Mesylate Cápsulas (gel suave) con y sin Ritonavir Dosificación	norte	% Cambio de Drogas coadministrado	
			AUC (95% CI)	do max (95% CI)
La claritromicina 500 mg dos veces al día x 7 claritromicina 14-OH metabolito claritromicina	1200 mg tid x 7 días	12V	<ul style="list-style-type: none"> • 45% (17-81%) • 24% (5-40%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 39% (10-76%) • 34% (14-50%)
dosis única Sildenafil 100-mg	1200 mg tid x 8 días	27V	• 210% (150-300%)	• 140% (80-230%)
Efavirenz 600 mg qd	1200 mg tid	13V	• 12%	• 13%
	Invirase / ritonavir Dosificación			
Digoxina 0,5 mg dosis única	1000/100 mg bid x 16 días	16V	• 49% (32-69%) ^	• 27% (5-54%) ^
R-metadona 60-120 mg qd	1000/100 mg bid x 14 días	12M	• 19% (9-29%) ^	N / A
El ketoconazol 200 mg / día	oferta 1000/100 mg	12V	↑ 168% (146 a 193%) ^	↑ 45% (32-59%) ^
Midazolam 7,5 dosis oral única mg	oferta 1000/100 mg	16V	↑ 1,144% (975 a 1339%) ^	↑ 327% (264 a 402%) ^
Rifabutina 150 mg q4d	oferta 1000/100 mg	11V	<ul style="list-style-type: none"> ↑ 60% † (43-79%) ^ ↔ § (- 10 a 13%) ^ 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ 111% † (75-153%) ^ ↑ 68% § (38-105%) ^

- Indica un incremento medio de la exposición en el porcentaje indicado.
- Denota una disminución media en la exposición en el porcentaje indicado.
- Denota se observó ningún cambio estadísticamente significativo en la exposición. V voluntarios sanos

M metadona-dependiente, los sujetos VIH negativos. Ninguno de los 12 sujetos experimentaron síntomas de abstinencia. NA No disponible

* En comparación con la rifabutina 150 mg QD ^ 90% Intervalo de confianza † AUC_{0-96hr} y C_{máx} de la fracción activa (rifabutina + 25-O-desacetil rifabutina) § AUC_{0-96hr} y C_{máx} Sólo para rifabutina

Tabla 6 Efecto de la Co Los fármacos administrados en Saquinavir P farmacokinetics

Drogas coadministrado	Saquinavir Mesylate Cápsulas (gel suave) con y sin ritonavir Dosificación	norte	% Cambio de Saquinavir	
			AUC (95% CI)	do max (95% CI)
La claritromicina 500 mg dos veces al día x 7	1200 mg tid x 7 días	12V	• 177% (108 a 269%)	• 187% (105-300%)
Efavirenz 600 mg qd	1200 mg tid	13V	• 62%	• 50%
<u>Indinavir 800 mg q8h x 2 días</u> 1.200 dosis	única mg	6V	• 364% (190 a 644%)	• 299% (138 a 568%)
<u>Ritonavir 400 mg bid x 14 días</u> 400 mg bid x 14 días †		8V	• 121% (7-359%)	• 64% §
Lopinavir / ritonavir La evidencia de varios ensayos clínicos indica que las concentraciones de saquinavir logran con saquinavir 1000 mg + lopinavir / ritonavir <u>400/100 mg BID son similares a t h ose realizados a raíz de saqui norte avir / riton avir 1000/100 mg BID.</u>				
Drogas coadministrado	Saquinavir Mesylate Cápsulas (gel duro) o INVIRASE con y sin ritonavir Dosificación	norte	% Cambio de Saquinavir	
			AUC (95% CI)	do max (95% CI)
Atazanavir 300 mg qd	1600/100 mg qd	18S	• 60% (16-122%)	• 42% (10-84%)
Ritonavir oferta 100 mg	1000 mg bid ‡	24S	• 1,124%	• 1,325%
Tenofovir 300 mg qd	oferta 1000 mg bid / 100 mg	18S	•	•
Tipranavir 500 mg + ritonavir 200 mg bid	oferta 600 mg bid / 100 mg	20S	• 76% (68-81%) ^	• 70% (60-77%) ^
Omeprazol 40 mg qd x 5 días 1000/100 mg	dos veces al día x 15	19V	↑ 82% (37-234%) ^	↑ 75% (31-234%) ^
El ketoconazol 200 mg / día	oferta 1000 mg bid / 100 mg	20V	↔ ^	↔
Rifabutina 150 mg q3d	oferta 1000 mg bid / 100 mg	19V	↓ 13% (-31% a 9%) ^	↓ 15% (-32% a 7%) ^

- Indica un incremento medio de la exposición en el porcentaje indicado.
- Denota una disminución media en la exposición en el porcentaje indicado.
- La media de cambio <10% Los

sujetos S

V voluntarios sanos

† En comparación con las cápsulas de saquinavir mesilato (gel suave) 1200 régimen mg tid (n = 33). ‡ En comparación con las

cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) régimen de 600 mg tres veces al día (n = 114). § no alcanzó significación estadística.

^ 90% intervalo de confianza

El VIH-1 medicamentos antivirales didanosina, tenofovir, y zidovudina no se predice que tienen cualquier efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de saquinavir con y sin ritonavir. No se observó un efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de la enfuvirtida con la coadministración de Invirase / ritonavir. No se observó un efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de saquinavir con la coadministración de fosamprenavir.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Saquinavir es un inhibidor de la VIH-1 proteasa. VIH-1 proteasa es una enzima necesaria para la escisión proteolítica de precursores de poliproteína viral en las proteínas funcionales individuales encontradas en VIH-1 partículas. Saquinavir es un análogo de sustrato de péptido similar que se une a la

proteasa sitio activo e inhibe la actividad de la enzima. inhibición Saquinavir impide la escisión de las poliproteínas virales resultantes en la formación de partículas virales no infecciosas inmaduros.

Actividad antiviral

La actividad antiviral de saquinavir se evaluó en líneas de células linfoblastoides y monocíticas y en linfocitos de sangre periférica en cultivo celular. Saquinavir inhibió la **actividad de VIH-1 en las células infectadas de forma aguda y crónica. CE₅₀ y EC₉₀ valores (50% y 90% concentraciones inhibitorias) oscilaron de 1 a 30 nM y de 5 a 80 nM, respectivamente.** En presencia de suero humano 40%, la CE significar ₅₀ **valor de saquinavir contra la cepa de laboratorio del VIH-1 RF en células MT4 era 37,7 ± 5 nM que representan un aumento de 4 veces en la CE₅₀ valor. Saquinavir muestra actividad antiviral en cultivo celular contra el VIH-1 clados A-H (CE₅₀ valores osciló de 0,9 a 2,5 nM). En cultivo celular, saquinavir no era antagonista en combinación con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir y lopinavir, la nevirapina inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósidos, y el nucleósido análogo de inhibidores de transcriptasa inversa didanosina, lamivudina, estavudina y zidovudina. la CE₅₀ y EC₉₀ valores de saquinavir contra el VIH-2 aislada en cultivo celular variaron de 0,25 nM a 14,6 nM y 4,65 nM a 28,6 nM, respectivamente.**

Resistencia

VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida a saquinavir han sido seleccionados durante el paso en el cultivo celular. análisis genotípicos de estos aislados mostraron varias sustituciones de aminoácidos en la proteasa del VIH-1. Sólo las sustituciones G48V y L90M se asociaron con susceptibilidad reducida a saquinavir y confirieron un incremento de **la CE₅₀ valor de 8 y 3 veces, respectivamente. VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida (• aumento de 4 veces en la CE₅₀ valor) para saquinavir surgió en algunos sujetos** tratados con Invirase. El análisis genotípico de estos aislados resistencia identificados conferir sustituciones de aminoácidos primarias en el G48V proteasa y L90M, y sustituciones secundarias L10I / R / V, I54V / L, A71V / T, G73S, V77I, V82A y I84V que contribuyó resistencia adicional a saquinavir. Cuarenta y uno aislados de 37 sujetos no respondían al tratamiento con Invirase tenía una disminución media en la susceptibilidad a saquinavir de 4,3 veces.

El grado de reducción en la susceptibilidad de cultivo celular para saquinavir de los aislados clínicos teniendo sustituciones G48V y L90M depende del número de sustituciones secundarios presentes. En general, los niveles más altos de resistencia se asocian con mayor número de sustituciones solamente en asociación con una o ambas de las sustituciones G48V primaria y L90M. están actualmente disponibles para hacer frente a la aparición de resistencia en pacientes que reciben saquinavir / ritonavir no hay datos.

La resistencia cruzada

Entre los inhibidores de proteasa, se ha observado variable de resistencia cruzada. En un estudio clínico, 22 VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida (> aumento de 4 veces en la CE₅₀ valor) para saquinavir después de la terapia con Invirase se evaluaron para resistencia cruzada a amprenavir, indinavir, nelfinavir y ritonavir. Seis de los 22 aislamientos (27%) permanecieron susceptibles a todos los inhibidores 4 de la proteasa, 12 de los 22 aislamientos (55%) retenido susceptibilidad a al menos uno de los inhibidores de la proteasa y 4 de los 22 aislamientos (18%) muestran transversal amplia -Resistencia a todos los inhibidores de la proteasa. Dieciséis (73%) y 11 (50%) de los 22 aislados se mantuvieron susceptible (<4- veces) a amprenavir e indinavir, respectivamente. Cuatro de 16 (25%) y nueve de 21 (43%) con los datos disponibles permanecieron susceptibles a nelfinavir y ritonavir, respectivamente.

Después de fracaso del tratamiento con amprenavir, se evaluó la resistencia cruzada a saquinavir. VIH-1 aislados de 22/22 sujetos que fallan tratamiento con amprenavir y que contienen una o más sustituciones M46L / I, I50V, I54L, V32I, I47V, I84V y fueron susceptibles a saquinavir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

carcinogénesis

Los estudios de carcinogenicidad no encontraron ninguna indicación de actividad carcinogénica en ratas y ratones saquinavir administrados durante aproximadamente 2 años. Debido a la **biodisponibilidad limitada de saquinavir en los animales, las exposiciones plasmáticas (valores de AUC) en las respectivas especies fueron de aproximadamente 29% (usando rata) y 65% (a través del ratón) de los obtenidos en humanos a la dosis clínica recomendada combinado con ritonavir.**

mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad y genotoxicidad, con y sin activación metabólica, en su caso, han demostrado que saquinavir no tiene actividad mutagénica in vitro, ya sea en bacterias (prueba de Ames) o células de mamífero (pulmón de hámster chino V79 / prueba HPRT). Saquinavir no induce daño cromosómico in vivo en el ensayo de micronúcleo de ratón o in vitro en linfocitos de sangre periférica humana, y no induce daño en el ADN primaria in vitro en el ensayo de síntesis de ADN no programada.

No se reportaron efectos adversos en el estudio de fertilidad y rendimiento reproductivo realizado en ratas. Debido a la biodisponibilidad limitada de saquinavir en los animales, las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en ratas fueron aproximadamente 26% de los obtenidos en humanos a la dosis clínica recomendada combinado con ritonavir.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de los estudios clínicos en adultos

En una, NV14256 estudio clínico aleatorizado, doble ciego en sujetos, zidovudina experimentado VIH-1-infectados adultos, cápsulas saquinavir mesilato (gel duro) en combinación con **zalcitabina** [†] **ha demostrado ser superior a la monoterapia con cualquiera de cápsulas de saquinavir mesilato (gel duro) o zalcitabina en la disminución de la incidencia acumulada de** progresión de la enfermedad clínica a los eventos que definen el SIDA o la muerte. En otro estudio aleatorizado ACTG229 / NV14255, los sujetos con infección avanzada por VIH-1 con la historia de tratamiento con zidovudina prolongada se administraron cápsulas de mesilato de saquinavir (gel duro) 600 mg (tres veces al día) + zidovudina + zalcitabina. Los sujetos que recibieron este régimen experimentaron mayores incrementos en las células CD4 + recuentos de células en comparación con los que recibieron cápsulas de mesilato de saquinavir (gel duro) + zidovudina o zalcitabina + zidovudina. Cabe señalar los regímenes de tratamiento del VIH que se utilizaron en estos ensayos clínicos ya no se consideran estándar de cuidado.

En el ensayo MaxCmin1, gel saquinavir cápsula 1.000 mg dos veces al día coadministra con ritonavir 100 mg dos veces al día se evaluó en una población heterogénea de 148 sujetos infectados por el VIH-1. Un total de 42 sujetos inscritos eran tratamiento naïve, y 106 sujetos fueron experimentado tratamiento (de los cuales 52 sujetos tenían ARN VIH-1 <400 copias / ml en la línea base). Los resultados mostraron que 91/148 (61%) sujetos alcanzados y / o sostenida de un ARN del VIH-1 <400 copias por ml a la finalización de las 48 semanas de tratamiento.

dieciséis PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Invirase 500 mg comprimidos recubiertos con película son de color naranja claro a grisáceo o naranja pardusco, cilíndrica oval, biconvexos, con ROCHE y SQV 500 impreso en la **tableta de la cara-botellas de 120 (NDC 0004-0244-51). tabletas Invirase deben ser almacenados a 25 ° C (77 ° F); excursiones permiten a 15 ° a 30 ° C (59 ° a 86 ° F) [véase USP el control de temperatura de la habitación]** en botellas herméticamente cerrados. cápsulas Saquinavir mesilato (gel duro) 200-mg son de luz cápsulas marrón y verde opaco con ROCHE y 0245 **impreso en la cápsula de cubierta-botellas de 270 (NDC 0004-0245-15). cápsulas Saquinavir mesilato (gel duro) deben almacenarse a 25 ° C (77 ° F); excursiones permiten a 15 ° a 30 ° C (59 ° a 86 ° F) [véase USP el control de temperatura de la habitación]** en botellas herméticamente cerrados. **no se están comercializando actualmente cápsulas de mesilato de saquinavir (gel duro).**

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Instrucciones importantes de dosificación

Aconsejar a los pacientes que INVIRASE debe utilizarse en combinación con ritonavir, que inhibe significativamente el metabolismo de saquinavir para proporcionar aumento de los niveles de saquinavir en plasma.

Aconsejar a los pacientes que INVIRASE administrado con ritonavir debe tomarse dentro de 2 horas después de una comida [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. Cuando Invirase / ritonavir se toma sin alimentos, las concentraciones de saquinavir en la sangre se reducen sustancialmente y puede resultar en ninguna actividad antiviral. Aconsejar a los pacientes sobre la importancia de tomar sus medicamentos todos los días, según lo prescrito, para lograr el máximo beneficio. Los pacientes no deben alterar la dosis o interrumpir el tratamiento sin consultar a su médico. Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis tan pronto como sea posible; sin embargo, el paciente no debe duplicar la dosis siguiente.

Riesgo de reacciones adversas graves Interacción con otros medicamentos

Invirase / ritonavir puede interactuar con muchos medicamentos; Por lo tanto, aconsejar a los pacientes para reportar el uso de cualquier otra receta, medicamentos sin receta, o productos a base de hierbas, especialmente hierba de San Juan [véase *Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.2), y Interacciones farmacológicas (7)*].

PR y Prolongación del intervalo QT

[†] Ya no está disponible en los EE.UU..

Informar a los pacientes que Invirase / ritonavir puede producir cambios en el electrocardiograma (intervalo PR o prolongación del intervalo QT). Aconsejar a los pacientes que consulten a su médico si se presentan síntomas tales como mareos, vértigo, palpitaciones o [*ver Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)*].

Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

Informar a los pacientes que la nueva aparición de la diabetes o la exacerbación de la diabetes preexistente mellitus, hiperglucemia y se han registrado durante la Invirase / ritonavir. Aconsejar a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si desarrollan signos y síntomas de la diabetes [*Ver Advertencias y precauciones (5.5)*].

hepatotoxicidad

Informar a los pacientes con alteraciones hepáticas subyacentes que se han producido casos de empeoramiento de la enfermedad hepática y el desarrollo de la hipertensión portal con Invirase / ritonavir. Aconsejar a los pacientes sobre los signos y síntomas de problemas hepáticos [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*]

hiperlipidemia

Aconsejar a los pacientes que el tratamiento con Invirase / ritonavir puede resultar en aumentos sustanciales en el colesterol total y los triglicéridos [*ver Advertencias y precauciones (5.8)*]

La redistribución de grasa

Informar a los pacientes que la redistribución o acumulación de grasa corporal puede ocurrir en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo Invirase / ritonavir, y que no se conocen las causas y efectos a largo plazo para la salud de estas condiciones en este momento [*ver Advertencias y precauciones (5.10)*].

Síndrome de reconstitución inmune

Asesorar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato de cualquier síntoma de infección, ya que en algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA), los signos y síntomas de inflamación de infecciones previas pueden ocurrir poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH [*Ver Advertencias y precauciones (5.11)*].

Registro de embarazos

Informar a los pacientes de que hay un registro de embarazo antirretroviral para monitorear los resultados fetales de mujeres embarazadas expuestas a Invirase [*Ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia

Instruir a las mujeres con infección por VIH no amamantar porque el VIH-1 se puede pasar al bebé en la leche materna [*ver Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

**Invirase Guía del
Medicamento® (en-ver-asa)
(mesilato de saquinavir)
tabletas Invirase® (en-ver-asa)
(mesilato de saquinavir)

cápsulas**

Importante: Consulte con su médico o farmacéutico acerca de los medicamentos que no deben tomarse junto con Invirase. Para obtener más información, consulte la sección “¿Quién no debe tomar Invirase?”

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar el tratamiento con Invirase y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta Guía del medicamento no reemplaza la consulta con su médico acerca de su condición o tratamiento médico. Usted y su médico deben hablar acerca de su tratamiento con Invirase antes de empezar a tomarlo y durante los chequeos regulares. Usted debe permanecer bajo el cuidado de un profesional de la salud al tomar Invirase.

También lea la Guía del medicamento para el ritonavir.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Invirase?

- **Invirase debe tomarse junto con ritonavir.**
- **Invirase se toma junto con ritonavir no debe ser tomado con cobicistat. Invirase puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:**
 - **Interacciones con otros medicamentos.** Es importante conocer los medicamentos que no deben ser tomados con Invirase. Vea la sección de “**¿Qué le debería decir a mi médico antes de tomar Invirase?**”
 - **Los cambios en el ritmo cardíaco y la actividad eléctrica del corazón.** Estos cambios se pueden observar en un ECG (electrocardiograma) y puede conducir a problemas graves del corazón. Su riesgo de estos problemas puede ser mayor si usted:
 - o tienen una historia de ritmo cardíaco anormal, incluyendo el síndrome de QT largo congénito, u otros tipos de corazón enfermedad.
 - o tomar otros medicamentos que pueden afectar el ritmo cardíaco durante el tratamiento con Invirase. Informe a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con Invirase:
 - o mareo o desmayo
 - o mareo o sensación de latidos cardíacos anormales

Ver la sección de abajo “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Invirase?**” Para obtener más información sobre los efectos secundarios graves.

¿Cuál es Invirase?

Invirase es un medicamento recetado que se usa con medicamentos antirretrovirales ritonavir y otros para tratar el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en personas mayores de 16 años de edad. El VIH es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

En los niños menores de 16 años de edad, dosis de Invirase que son a la vez eficaz y seguro no se pudo determinar.

No tome Invirase con ritonavir si usted tiene las siguientes condiciones:

- una condición llamada síndrome de QT largo congénito.
- AV (auriculoventricular) bloqueo cardíaco completo y no tiene un marcapasos, o que están en riesgo de bloqueo cardíaco AV completo.
- niveles bajos de potasio o magnesio bajo en la sangre.
- usted ha tenido una reacción alérgica grave a saquinavir, mesilato de saquinavir o cualquiera de los ingredientes de Invirase. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de ingredientes en Invirase.
- problemas graves de hígado.
- usted ha tomado un medicamento que contiene rilpivirina en las últimas 2 semanas.

Hable con su médico antes de tomar Invirase si usted tiene cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente.

Tomando Invirase con ciertos medicamentos puede causar problemas graves o reacciones potencialmente mortales. No tome Invirase con ritonavir si toma cualquiera de los siguientes medicamentos:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• alfuzosina• amiodarona• atazanavir• bepridil• claritromicina• clozapina• dasatinib | <ul style="list-style-type: none">• midazolam• pentamidina• Fenotiazina que contiene medicamentos, incluyendo:<ul style="list-style-type: none">o clorpromazinao mesoridazinao tioridazina |
|--|--|

- dofetilida
- disopiramida
- El cornezuelo contiene medicamentos, incluyendo:
 - o dihidroergotamina
 - o ergonovina, ergonovina y metilergonovina
 - o ergotamina
- eritromicina
- flecainida
- halofantrina
- haloperidol
- lidocaína
- lovastatina
- lurasidone
- pimozida
- propafenona
- quinidina
- quinina
- rifampicina
- rilpivirina
- sertindol
- sildenafilo
- simvastatina
- sunitinib
- tacrolimus
- trazodona
- triazolam
- ziprasidona

Hable con su médico antes de tomar cualquier medicamento antes mencionados durante el tratamiento con Invirase y ritonavir. **Aunque no es completa, esto es una lista de medicamentos que no se deben tomar cuando se toma Invirase con ritonavir.**

Antes de tomar Invirase, informe a su médico acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si:

- tienen problemas de corazón, incluyendo una condición llamada síndrome de QT largo congénito.
- tiene diabetes.
- tener problemas en el hígado, incluyendo hepatitis B o hepatitis C.
- una historia de alcoholismo.
- tiene hemofilia.
- si está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si Invirase puede dañar al bebé nonato.
Registro de embarazo: Hay un registro de embarazo para las mujeres que toman medicamentos antirretrovirales durante el embarazo. El objetivo de este registro es recoger información sobre la salud de usted y su bebé. Hable con su médico acerca de cómo puede participar en este registro.
- en período de lactancia o un plan para amamantar. **No dé el pecho si se toma Invirase.**
 - o No debe amamantar si tiene VIH-1, debido al riesgo de transmitir el VIH a su bebé.
 - o No se sabe si Invirase pasa a la leche materna. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo recetas y el exceso de medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.

Invirase puede afectar la forma en que actúan otros medicamentos, y otros medicamentos pueden afectar la eficacia de Invirase.

- Puede pedir a su médico o farmacéutico para obtener una lista de los medicamentos que interactúan con Invirase.

No comience a tomar un nuevo medicamento sin consultar con su médico. Su profesional médico le puede decir si es seguro tomar Invirase con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar Invirase?

- Tome Invirase exactamente como su médico le indica.
- No cambie su dosis de Invirase o interrumpa el tratamiento sin antes consultar con su médico.
- Permanecer bajo el cuidado de su proveedor de atención médica durante el tratamiento con Invirase.
- Tome Invirase y ritonavir al mismo tiempo.
- Tome Invirase y ritonavir 2 veces al día.
- Tome Invirase y ritonavir a las 2 horas después de una comida.
- No se pierda una dosis de Invirase. Es muy importante que tome su medicamento todos los días. Si se salta una dosis o tomar menos de la dosis prescrita, el medicamento no funcionará tan bien, y el virus puede llegar a ser más difícil de tratar.
- Si se salta una dosis de Invirase, se debe tomar la siguiente dosis tan pronto como sea posible. No duplique la dosis.
- Si se toman en exceso Invirase, llame a su médico o vaya a la sala de urgencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Invirase? Invirase puede causar efectos secundarios graves.

Ver “ ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Invirase? ”

- **La diabetes y la hiperglucemia.** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa Invirase incluyendo la diabetes conseguir nuevos o más graves, o azúcar en la sangre. Informe a su médico si nota un aumento de la sed o orinar con más frecuencia de lo normal durante el tratamiento con Invirase.

- **Los problemas del hígado.** Las personas con problemas del hígado como la hepatitis B o C, cirrosis o tienen un historial de alcoholismo puede tener empeoramiento de los problemas del hígado. Informe a su médico de inmediato si usted tiene cualquiera de estos signos y síntomas de problemas hepáticos:

o pérdida de apetito

o heces de color pálido (movimientos intestinales)

o coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos

o picazón en la piel

(ictericia)

o área del estómago (abdominal) dolor

o orina de color oscuro

- **Aumento del sangrado en personas con hemofilia.** Algunas personas con hemofilia han aumentado de sangrado con inhibidores de la proteasa, incluyendo Invirase.
- **Aumento de ciertos niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos).** Su médico le ordenará exámenes de sangre para los niveles altos de colesterol y triglicéridos antes de empezar Invirase y durante el tratamiento con Invirase.
- **Los cambios en la grasa corporal** puede ocurrir en personas que toman medicamentos VIH-1. Estos cambios pueden incluir aumento de la cantidad de grasa en la espalda superior y el cuello ("joroba de búfalo"), los senos y alrededor de la mitad de su cuerpo (tronco). La pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara también puede suceder. No se conocen las causas y la salud a largo plazo efectos exactos de estas condiciones.

Los cambios en su sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmune) puede suceder cuando empiece a tomar medicamentos de VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y empezar a luchar contra las infecciones que se han ocultado en su cuerpo por un largo tiempo. Informe a su médico si comienza a tener síntomas nuevos o peores de la infección después de comenzar su medicamento para el VIH-1. Los más comunes **efectos secundarios de INVIRASE incluyen:**

- náusea
- vómitos
- Diarrea
- área del estómago (abdominal) dolor
- cansancio
- neumonía
- cambios en la grasa corporal

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Invirase. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para consejo médico sobre efectos secundarios. Puede reportar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088. También puede reportar sus efectos secundarios al Genentech al 1-888-835-2555.

¿Cómo debo guardar Invirase?

- INVIRASE tienda a temperatura ambiente entre 68 ° F a 77 ° F (20 ° C a 25 ° C).
- Mantenga Invirase en un recipiente herméticamente cerrado.

Mantenga Invirase y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Invirase.

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos de los enumerados en una guía de la medicación. No utilice Invirase para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé Invirase a otras personas, incluso si tienen la misma condición que tiene. Se puede hacerles daño. Puede pedir a su farmacéutico o médico información acerca de Invirase que está escrita para los profesionales de la salud.

Ingrediente activo: saquinavir mesilato

Ingredientes inactivos:

500 mg del comprimido: lactosa, celulosa microcristalina, povidona K30, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio. Película de recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, y triacetina. 200 mg Cápsula: lactosa, celulosa microcristalina, povidona K30, glicolato sódico de almidón, talco y estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: gelatina y agua con los siguientes sistemas de colorantes: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, FD & C Blue # 2, y dióxido de titanio (estas cápsulas no están actualmente siendo comercializados). Invirase es una marca comercial registrada de Hoffmann-La Roche Inc.

Distribuido por: Genentech, Inc., miembro del Grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080 hasta 4990 © 2019 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, visite o llame al 1-877-436-3683 <http://www.gene.com/gene/products/information/invirase>.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos.

Revisado: March 2019