Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5140

BUENOS AIRES, 17 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-005127-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FORTOVASE / SAQUINAVIR, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS, SAQUINAVIR (COMO MESILATO) 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SAQUINAVIR (COMO MESILATO) 500 mg, autorizado por el Certificado N° 45.133.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que a fojas 456 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5140

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 134 a 298, e información para el paciente de fojas 310 a 342, desglosando de fojas 134 a 188 y 310 a 320, para la Especialidad Medicinal denominada FORTOVASE / SAQUINAVIR, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS, SAQUINAVIR (COMO MESILATO) 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SAQUINAVIR (COMO MESILATO) 500 mg, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.133 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5140

paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-005127-14-1

DISPOSICIÓN Nº 5140

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

5140

A.N.M.A.T. FOLIO 310 MESA DE ENTRADAS

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Fortovase® 200 mg cápsulas duras y 500 mg comprimidos recubiertos
Saquinavir
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente:

1. Qué es Fortovase y para qué se utiliza.

2. Qué información necesita saber antes de recibir Fortovase.

3. Cómo es el tratamiento con Fortovase.

4. Posibles efectos adversos.

5. Conservación de Fortovase.

6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES FORTOVASE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Fortovase es un medicamento antirretroviral. Pertenece a la clase de fármacos denominada inhibidores de la proteasa y se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Fortovase se usa en individuos infectados por el VIH-1 mayores de 16 años. Fortovase se receta en combinación con ritonavir (Norvir) y otros medicamentos antirretrovirales.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 341 MESA DE ENTRADAS

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR FORTOVASE

No debe administrarse Fortovase si tiene:

- Alergia (hipersensibilidad) a saquinavir, ritonavir, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(véanse "Fortovase contiene lactosa" más adelante en esta Sección, y "Composición de Fortovase" en la Sección 6).*

- Algún trastorno cardíaco congénito o adquirido que se observa en un electrocardiograma (ECG, registro eléctrico del corazón).

- Frecuencia cardíaca muy lenta (bradicardia).

- Corazón débil (insuficiencia cardíaca).

- Antecedentes de latido cardíaco irregular (arritmias).

- Desequilibrio de sales en sangre, especialmente bajas concentraciones sanguíneas de potasio (hipopotasemia), que actualmente no estén corregidas mediante tratamiento.

- Problemas graves de hígado como ictericia, hepatitis o insuficiencia hepática, con acumulación de líquido en el vientre, estado de confusión o sangrado de esófago (conducto que va desde la boca hasta el estómago).

No tome Fortovase si algo de lo mencionado anteriormente le ocurre. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

No debe administrarse Fortovase si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Cualquier medicamento que pueda cambiar el latido del corazón, como:

- Determinados medicamentos para el VIH como: atazanavir, lopinavir.

- Determinados medicamentos para el corazón: amiodarona, bepridil, disopiramida, dofetilida, flecainida, hidroquinidina, ibutilida, lidocaína, propafenona, quinidina, sotalol.

- Determinados medicamentos para la depresión: amitriptilina, imipramina, trazodona.

- Medicamentos para otros problemas graves de salud mental como: clozapina, haloperidol, mesoridazina, fenotiazinas, sertindol, sultoprida, tioridazina, ziprasidona.

- Determinados medicamentos para las infecciones como: claritromicina, dapsona, eritromicina, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5.1

A.N.M.A.T. FOLIO 3122 MESA DE ENTRADAS

- Determinados medicamentos fuertes para el dolor (narcóticos) como: alfentanil, fentanil, metadona.

- Medicamentos para la disfunción eréctil: sildenafil, vardenafil, tadalafil.

- Determinados medicamentos que pueden utilizarse para diversas indicaciones: cisaprida, difemanil, mizolastina, quinina, vincamina.

- Alguno de estos medicamentos:

  - *Terfenadina y astemizol:* usado de forma común para los síntomas de la alergia.

  - *Pimozida:* para problemas graves de salud mental.

  - *Alcaloides del cornezuelo de centeno:* para los ataques de migraña.

  - *Triazolam y midazolam (por vía oral):* para dormir o para la ansiedad.

  - *Rifampicina:* para prevenir o tratar la tuberculosis.

  - *Simvastatina y lovastatina:* para disminuir el colesterol en sangre.

  - *Quetiapina:* para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo importante.

No tome Fortovase si algo de lo mencionado anteriormente le ocurre. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Fortovase.

Precauciones y advertencias

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

No se ha demostrado que el tratamiento con Fortovase/ritonavir reduzca el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación por la sangre. Por lo tanto, tiene que continuar tomando las precauciones adecuadas para evitar transmitir el virus a otros.

Actualmente sólo se dispone de información limitada para el uso de Fortovase/ritonavir en niños menores de 16 años y adultos mayores de 60 años.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.[illegible]39.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 313 DE ENTRADAS

Ritmo cardíaco anormal (arritmias):

- Fortovase puede modificar los latidos del corazón y puede ser grave. Esto puede suceder especialmente si es mujer o tiene edad avanzada.

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

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

Otros problemas de salud

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

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

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

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

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

Grasa corporal: Puede producirse redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral combinado. Consulte con su médico si observa cambios en la grasa corporal *(véase Sección 4).*

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 314 MESA DE ENTRADAS

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

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro.

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

Hay algunos medicamentos que no se deben usar con Fortovase/ritonavir (véase en textos previos de esta Sección "No tome Fortovase si está tomando alguno de los siguientes medicamentos"). Hay algunos fármacos que *requieren una reducción de su posología* o de Fortovase o ritonavir *(véase más adelante en esta Sección "Los medicamentos que pueden interactuar con saquinavir y/o ritonavir son").* Para más información sobre el uso de Fortovase/ritonavir con otros medicamentos, pregunte a su médico.

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

Otros medicamentos *antivirales para el VIH* como: nelfinavir, indinavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, maraviroc.

Algunos medicamentos que afectan al *sistema inmunitario* como: ciclosporina, sirolimus rapamicina, tacrolimus.

- *Diversos esteroides* como: dexametasona, etinil estradiol, fluticasona.
- Ciertos *medicamentos para el corazón* como: bloqueadores de los canales de calcio, quinidina, digoxina.
- Medicamentos empleados para *disminuir el colesterol en sangre* como: estatinas.
- *Antifúngicos:* ketoconazol, itraconazol.
- *Anticonvulsivos* como: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.
- *Sedantes* como: midazolam inyectable.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 315 MESA DE ENTRADAS

- Ciertos *antibióticos* como quinupristina/dalfopristina, rifabutina, ácido fusídico.

- Medicamentos para tratar la *depresión* como: nefazodona, antidepresivos tricíclicos.

- Medicamentos *anticoagulantes:* warfarina.

- Preparados a base de *plantas medicinales* que contengan Hipérico o Hierba de San Juan, o cápsulas de ajo.

- Algunos medicamentos que tratan enfermedades relacionadas con la *acidez estomacal* como: omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones.

- Medicamentos utilizados para tratar los síntomas de la *Hiperplasia Benigna de Próstata* (aumento del tamaño de la próstata), como alfuzosina.

- Medicamentos utilizados para tratar el *asma* u otra enfermedad respiratoria, tal como la *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)*, como salmeterol.

- Medicamentos para la *gota*, como colchicina.

- Medicamentos utilizados para tratar la tensión arterial alta en las arterias de los pulmones (una enfermedad conocida como *hipertensión arterial pulmonar*), como bosentán.

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

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

Toma de Fortovase con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

Consulte con su médico antes de recibir un medicamento. Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada. Este fármaco sólo debe tomarse durante el embarazo después de consultar con su médico.

Si está recibiendo Fortovase/ritonavir, no debe amamantar a su hijo.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5.1.4 A.N.M.A.T. FOLIO U.316 MESA DE ENTRADAS

Conducción y uso de máquinas

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

Fortovase contiene lactosa

Cada cápsula dura contiene 63,3 mg de lactosa (anhidra) y cada comprimido recubierto 38,5 mg de lactosa (monohidrato). Si su médico le ha mencionado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON FORTOVASE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente. Fortovase se presenta en cápsulas duras con 200 mg o como comprimidos recubiertos con 500 mg. Su médico le recetará Fortovase en combinación con ritonavir (Norvir) y otros medicamentos contra el VIH.

Cómo tomarlo

- Tome Fortovase al mismo tiempo que ritonavir (Norvir) cápsulas.
- Tome Fortovase cápsulas duras o comprimidos recubiertos con o después de la comida.
- Trague las cápsulas duras y/o los comprimidos recubiertos enteros junto con agua.

Cuánto tomar

Dosis estándar para Fortovase cápsulas duras

- Tome cinco cápsulas duras con 200 mg de Fortovase, dos veces por día.
- Tome una cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir), dos veces por día.

Dosis estándar para Fortovase comprimidos recubiertos

- Tome dos comprimidos recubiertos con 500 mg de Fortovase, dos veces por día.
- Tome una cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir), dos veces por día.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 317 MESA DE ENTRADAS

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

Necesita tomar una dosis menor en su primera semana.

Semana 1:

- Tome un comprimido recubierto con 500 mg de Fortovase, dos veces por día.
- Tome una cápsula de 100 mg de ritonavir (Norvir), dos veces por día.

Semana 2 en adelante:

- Continúe con la dosis estándar.

Si recibe más Fortovase del que debe

Si ha tomado una dosis de Fortovase mayor que la recetada, debe contactar a su médico.

Si olvidó tomar Fortovase

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

Si interrumpe el tratamiento con Fortovase

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 318 MESA DE ENTRADAS

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

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

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

Su médico efectuará regularmente análisis de sangre para detectar posibles anomalías.

Se han comunicado casos de diabetes mellitus o aumento de los niveles de azúcar en sangre en pacientes que recibían este tratamiento u otros inhibidores de la proteasa.

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

El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la forma corporal debido a modificaciones en la distribución de la grasa. Estos pueden incluir pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara, aumento de la grasa en el abdomen y otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). Se desconoce aún la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones. El tratamiento antirretroviral combinado también puede causar aumento del ácido láctico y del azúcar en la sangre, hiperlipidemia (aumento de las grasas en sangre), y resistencia a la insulina.

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

Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de alguna manifestación que no se hubiere incluido en este Prospecto Información para el paciente.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 318 MESA DE ENTRADAS

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Fortovase al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE FORTOVASE

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el frasco y la caja, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- *Cápsulas duras y comprimidos recubiertos:* Conservar a temperatura inferior a 30° C.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Fortovase

Cápsulas duras:

El principio activo es saquinavir. Cada cápsula dura contiene 200 mg de saquinavir (en forma de saquinavir mesilato 228,7 mg).

Los otros ingredientes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polividona K30, glicolato sódico de almidón, talco y estearato de magnesio.

Comprimidos recubiertos:

El principio activo es saquinavir. Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de saquinavir (en forma de saquinavir mesilato 571,5 mg).

Los otros ingredientes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, povidona K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y triacetato de glicerol.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 320 MESA DE ENTRADAS

Aspecto de Fortovase y contenido del envase

Fortovase cápsulas duras

Son cápsulas duras de color marrón claro y verde. Cada mitad de la cubierta de la cápsula está marcada con la inscripción "ROCHE" y el código "0245", en frasco de vidrio ámbar que contiene 270 cápsulas duras.

Fortovase comprimidos recubiertos

Son comprimidos recubiertos de color naranja claro a naranja grisáceo o pardo, de forma ovalada con la inscripción "SQV 500" en un lado y "ROCHE" en el otro lado, en frasco de plástico (HDPE) que contiene 120 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Marzo 2014.
RI +EMA + CDS: 18.0C.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 134 MESA DE ENTRADAS

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Fortovase®
Saquinavir
Roche

Fortovase 200 mg Cápsulas duras: Industria Suiza
Fortovase 500 mg Comprimidos recubiertos: Industria Española
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada cápsula dura contiene 200 mg de saquinavir (en forma de saquinavir mesilato 228,7 mg), en un excipiente compuesto por lactosa anhidra 63,3 mg, celulosa microcristalina 60,0 mg, polividona K30: 8,0 mg, glicolato sódico de almidón 16,0 mg, talco 28,0 mg y estearato de magnesio 4,0 mg.

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de saquinavir (en forma de saquinavir mesilato 571,5 mg), en un excipiente compuesto por lactosa monohidrato 38,5 mg, celulosa microcristalina 95 mg, povidona K 30: 40 mg, croscarmelosa sódica 45 mg, estearato de magnesio 10 mg, hipromelosa 7,929 mg, dióxido de titanio 4,887 mg, talco 4,610 mg, óxido de hierro amarillo 0,645 mg, óxido de hierro rojo 0,369 mg y triacetato de glicerol 1,559 mg.

Acción terapéutica

Agente antiviral de uso sistémico; inhibidor de proteasa.

Indicaciones

Fortovase está indicado para el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH-1. Fortovase sólo debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales *(véase Posología y formas de administración).*

Características farmacológicas - Propiedades

Código ATC: J05A E01.
Grupo farmacoterapéutico: Agente antiviral de uso sistémico; inhibidor de proteasa.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Prolongación del intervalo QT y PR en el electrocardiograma

Los efectos de las dosis terapéutica (1.000/100 mg dos veces por día) y supraterapéutica (1.500/100 mg dos veces por día) de Fortovase/ritonavir en el intervalo QT fueron evaluados en un ensayo cruzado de 4 vías, doble-ciego, controlado con placebo y con control activo (moxifloxacina 400 mg) en voluntarios sanos de ambos sexos con edades de 18 a 55 años (N=59). En el Día 3 de dosificación, las medidas del ECG fueron realizadas durante un período de 20 horas. El Día 3 fue el momento elegido debido a que en un estudio farmacocinético de dosis múltiple de 14 días efectuado previamente, la exposición farmacocinética fue máxima en dicho día. En el Día 3, los valores de la $C_{máx}$ media fueron aproximadamente 3 veces y 4 veces mayores con las dosis terapéutica y supraterapéutica, respectivamente, con relación a la $C_{máx}$ media observada en estado estacionario con la dosis terapéutica administrada a pacientes VIH. En el Día 3, el límite superior del intervalo de confianza unilateral al 95% de la diferencia máxima del QTcS corregido (QT corregido según la frecuencia cardíaca específica del estudio) para la predosis basal, entre los brazos del fármaco activo y del placebo fue > 10 mseg para los dos grupos de tratamiento de Fortovase potenciado con ritonavir (*ver resultados en la Tabla 1*). Mientras que la dosis supraterapéutica de Fortovase/ritonavir pareció tener un mayor efecto en el intervalo QT que la dosis terapéutica de Fortovase/ritonavir, no se tiene la certeza de si se ha observado el efecto máximo de ambas dosis. El 11% y el 18% de los sujetos en el grupo terapéutico y en el supraterapéutico, respectivamente, tuvieron un QTcS entre 450 y 480 mseg. En este estudio no hubo prolongación del QT > 500 mseg ni *torsade de pointes* (*véase Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 196 MESA DE ENTRADAS

Tabla 1. Valor máximo (media) del ddQTcS† (mseg) en el Día 3 para la dosis terapéutica de Fortovase/ritonavir, la dosis supraterapéutica de Fortovase/ritonavir y el control activo con moxifloxacina en voluntarios sanos.

Tratamiento	Tiempo después de la dosis	Media del ddQTcS	Error estándar	Límite superior del IC al 95% de ddQTcS
Fortovase/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día	12 horas	18,86	1,91	22,01
Fortovase//ritonavir 1.500/100 mg 2 v/día	20 horas	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacina^	4 horas	12,18	1,93	15,36

† Diferencia, entre los grupos de tratamiento activo y placebo, en el QTcS corregido (dd: *Derived Difference*) de la predosis basal.

^ Se administraron 400 mg sólo en el Día 3.

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

En este estudio también se observó un intervalo PR de > 200 mseg en el 40% y en el 47% de los sujetos que en el Día 3 recibieron Fortovase/ritonavir 1.000/100 mg dos veces por día y 1.500/100 mg dos veces por día, respectivamente. Se observaron intervalos PR de > 200 mseg en el 3% de los sujetos en el grupo de control activo (moxifloxacina) y en el 5% en el grupo con placebo. Los valores máximos (media) de los cambios en el intervalo del PR con relación a la predosis basal fueron 25 mseg y 34 mseg en los dos grupos de tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir, 1.000/100 mg dos veces por día y 1.500/100 mg dos veces por día, respectivamente *(véase Precauciones y advertencias).*

Se produjeron eventos de síncope/presíncope con una frecuencia mayor de la esperada y se observaron más frecuentemente con el tratamiento con saquinavir (11 de 13). No está clara la relevancia clínica de los hallazgos de este estudio en voluntarios sanos por lo que respecta al uso de Fortovase/ritonavir en pacientes infectados por VIH, pero deben evitarse dosis de Fortovase/ritonavir que excedan de 1.000/100 mg dos veces por día.

Se evaluó el efecto de comenzar el tratamiento con una pauta posológica de Fortovase 500 mg + ritonavir 100 mg dos veces por día, en combinación con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTIs) para los primeros 7 días de tratamiento, seguido de Fortovase 1.000 mg + ritonavir 100 mg dos veces por día, asociado con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTIs) en los 7 días subsiguientes, sobre el intervalo QTc, la farmacocinética y la carga viral, en un estudio observacional de 2 semanas, etiqueta abierta, en 23 pacientes infectados con VIH-1, sin tratamiento previo, que inician la terapia con Fortovase + ritonavir. En los días 3, 4, 7, 10, y 14 se reunieron las mediciones de ECG y farmacocinética, con la terapia modificada de Fortovase + ritonavir.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 137 MESA DE ENTRADAS

La variable principal del estudio fue el máximo cambio respecto del valor basal predosis densa en QTcF ($\Delta QTcF_{densa}$). La pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir redujo la máxima promedio de $\Delta QTcF_{densa}$ en la primera semana de tratamiento, en comparación con el mismo valor en voluntarios sanos que recibieron el régimen posológico estándar de Fortovase + ritonavir en el estudio TQT el Día 3 *(véase Tabla 2)*, basándose en la comparación entre estudios en una población diferente. Sólo 2 de 21 pacientes (9%) en todos los días del estudio tuvieron cambio máximo respecto del valor basal predosis densa en QTcF ≥ 30 ms después de la administración del régimen posológico modificado de Fortovase + ritonavir en la población de pacientes infectados con VIH-1 no tratados previamente; y el cambio máximo promedio respecto del valor basal predosis densa en QTcF fue > 10 ms en todos los días del estudio. Estos resultados sugieren que la responsabilidad del intervalo QTc se reduce con la pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir, en base a una comparación a lo largo del estudio en una población diferente *(véase Tabla 2)*. La proporción de pacientes con una prolongación del intervalo PR > 200 ms reportado en este estudio varió de 3 de 22 (14%) (en el Día 3) a 8 de 21 (38%) (en el Día 14).

Después de la pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir, la exposición de saquinavir durante la primera semana alcanzó su punto máximo en el Día 3 y declinó hasta la menor exposición en el Día 7, con efectos de inducción de ritonavir, mientras que en el Día 14 los parámetros farmacocinéticos de saquinavir (después de dosis completas de Fortovase + ritonavir en la segunda semana) se acercaron al rango de valores promedios históricos de saquinavir en estado de equilibrio en pacientes infectados con VIH-1 *(véase Tabla 7)*. La $C_{máx}$ promedio de Fortovase con la pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir fue de aproximadamente 53% a 83% menor en los días de estudio en pacientes infectados con VIH-1 con relación a la $C_{máx}$ promedio alcanzada en los voluntarios sanos en el estudio TQT en el Día 3. Disminuciones continuas en VIH-ARN se observaron en todos los pacientes sin terapia previa que recibieron la pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir durante el período de tratamiento de 2 semanas, lo que sugiere la supresión viral del VIH durante el tiempo del estudio. No se evaluó la eficacia a largo plazo con la pauta posológica modificada.

Tabla 2. Resumen de los parámetros de electrocardiograma después de la administración de la pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir en pacientes infectados con VIH-1 no tratados previamente que iniciaron su tratamiento con Fortovase + ritonavir.

Parámetros	**Día 3 500/100 mg (N = 22)**	**Día 4 500/100 mg (N = 21)**	**Día 7 500/100 mg (N = 21)**	**Día 10 1.000/ 100 mg (N = 21)**	**Día 14 1.000/ 100 mg (N = 21)**	**Estudio TQT Día 3* (N = 57)**
$\Delta QTcF_{densa}$ ms promedio máximo (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,47 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacientes con $\Delta QTcF_{densa}$ ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0	29/57 (51%)

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 138 MESA DE ENTRADAS

Actividad antiviral in vitro

Saquinavir manifiesta actividad antiviral contra un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 con valores característicos de la CE_{50} y CE_{90} dentro del rango de 1-10 nM y 5-50 nM, respectivamente, sin diferencias aparentes entre los subtipos B y no-B. La correspondiente CE_{50} ajustada al suero (50% suero humano) varió de 25-250 nM. Aislados clínicos del VIH-2 presentaron valores de la CE_{50} dentro del rango de 0,3-2,4 nM.

Resistencia

Actividad antiviral según el genotipo y el fenotipo basal
Los límites clínicos genotípicos y fenotípicos predictivos de la eficacia clínica de saquinavir potenciado con ritonavir se han obtenido a partir del examen retrospectivo de los ensayos clínicos RESIST 1 y 2 y del análisis de una cohorte hospitalaria numerosa (*Marcelin y col., 2007*).

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

Marcelin y col. (2007) identificaron nueve codones de la proteasa (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) que estaban asociados con la disminución de la respuesta virológica a saquinavir/ritonavir (1.000/100 mg dos veces por día) en 138 pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo a saquinavir. La presencia de 3 o más mutaciones estuvo asociada con una respuesta reducida a saquinavir/ritonavir. La relación entre el número de estas mutaciones vinculadas con resistencia a saquinavir y la respuesta virológica fue confirmada en un ensayo clínico independiente (RESIST 1 y 2) en una población de pacientes muy pretratados, incluyendo un 54% que habían recibido tratamiento previo con saquinavir ($p = 0,0133$; *véase Tabla 3*). La mutación G48V, previamente identificada *in vitro* como una mutación por saquinavir, estuvo presente al inicio en el virus de tres pacientes, ninguno de los cuales respondió al tratamiento.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.886.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 139 MESA DE ENTRADAS

Tabla 3. Respuesta virológica a saquinavir/ritonavir según el número de mutaciones asociadas con resistencia a saquinavir en la basal.

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

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

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

En el ensayo MáxCmín-1, la seguridad y la eficacia de 1.000/100 mg de saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir, dos veces por día, en combinación con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (NRTIs)/inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTIs) se comparó con 800/100 mg de indinavir/ritonavir, dos veces por día, más 2 NRTIs-NNRTIs en aproximadamente 300 pacientes (con o sin tratamiento previo con inhibidores de la proteasa). La combinación de saquinavir y ritonavir mostró una actividad virológica superior al grupo de indinavir y ritonavir, si el cambio del tratamiento asignado se evaluaba como fracaso virológico.

En el estudio MáxCmín2, la seguridad y la eficacia de 1.000/100 mg de saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir, dos veces por día, más 2 NRTIs/NNRTIs se comparó con 400/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces por día, más 2 NRTIs/NNRTIs en 324 pacientes (con o sin tratamiento previo con inhibidores de la proteasa). Ninguno de los sujetos en el grupo lopinavir/ritonavir estuvo expuesto a lopinavir antes de la aleatorización; sin embargo, 16 sujetos en el grupo saquinavir/ritonavir habían estado expuestos a saquinavir.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

5140
A.N.M.A.T. FOLIO 140 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4. Características demográficas de MáxCmín1 y MáxCmín2†

	MáxCmín1		**MáxCmín2**	
	Saquinavir/ ritonavir N=148	**Indinavir/ ritonavir N=158**	**Saquinavir/ ritonavir N=161**	**Lopinavir/ ritonavir N=163**
Sexo (%) Hombre	82	74	81	76
Etnia (%) Caucásica Afroamericana Asiática	 86 9 1	 82 12 4	 75 19 1	 74 19 2
Mediana de edad, años	39	40	40	40
Categoría C del CDC (%)	32	28	32	31
Sin experiencia a antirretrovirales (%)	28	22	31	34
Sin experiencia a inhibidores de la proteasa (%)	41	38	48	48
Mediana de ARN del VIH-1 al inicio, log_{10} copias/ml (IQR)	4,0 (1,7-5,1)	3,9 (1,7-5,2)	4,4 (3,1-5,1)	4,6 (3,5-5,3)
Mediana del recuento de células $CD4^+$ al inicio, celúlas/mm^3 (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† Datos del informe del ensayo clínico.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5. Resultados a la semana 48 en MáxCmín1 y MáxCmín2†

Resultados	MáxCmín1		MáxCmín2	
	Saquinavir/ ritonavir	Indinavir/ ritonavir	Saquinavir/ ritonavir	Lopinavir/ ritonavir
Tratamiento asignado inicialmente, n (%)	148 (94 %)	158 (99 %)	161 (94 %)	163 (98 %)
Interrupciones del tratamiento asignado, n (%)	40 (27 %)	64 (41 %)	48 (30 %)	23 (14 %)
	P=0,01		P=0,001	
Fracaso virológico ITT/e*#	36/148 (24 %)	41/158 (26 %)	53/161 (33 %)	29/163 (18 %)
	P=0,76		P=0,002	
Proporción con CV < 50 copias/ml en la semana 48, ITT/e#	97/144 (67 %)	106/154 (69 %)	90/158 (57 %)	106/162 (65 %)
	P >0,05‡		P=0,12	
Proporción con CV < 50 copias/ml en la semana 48, en tratamiento	82/104 (79 %)	73/93 (78 %)	84/113 (74 %)	97/138 (70 %)
	P>0,05‡		P=0,48	
Mediana del incremento del recuento de células CD4 en la semana 48 (células/mm^3)	85	73	110	106

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

\# ITT/e = Intención de tratar/expuestos.

† Datos del informe del estudio clínico.

‡ Datos de la publicación de MáxCmín1.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

Resultados clínicos de los estudios pediátricos

La farmacocinética, seguridad y actividad de saquinavir han sido evaluadas en un estudio abierto, multicéntrico en 18 niños con edades desde los 4 meses hasta menos de 6 años, en el cual se administró saquinavir (50 mg/kg 2 veces por día hasta la dosis de adultos de 1.000 mg dos veces por día), en combinación con ritonavir solución oral (3 mg/kg dos veces por día para un peso corporal de 5 a < 15 kg, 2,5 mg/kg dos veces por día para un peso corporal de 15 a 40 kg y 100 mg dos veces por día para un peso corporal > 40 kg), más ≥ 2 ARVs de base. Los lactantes y los niños fueron clasificados en 2 grupos: Grupo A "Grupo de Menor Edad" de 4 meses a menos de 2 años (n=5) y Grupo B " Grupo de Mayor Edad" niños de 2 años a menos de 6 años (n=13).

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

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

En pacientes adultos infectados por el VIH, Fortovase en combinación con ritonavir en dosis de 1.000/100 mg, dos veces por día, suministra una exposición sistémica similar o mayor que la alcanzada con 1.200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces por día, durante un período de 24 horas (*véase Tabla 6*). La farmacocinética de saquinavir es estable durante tratamientos prolongados.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

Tabla 6. ABC, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ medias (% CV) de saquinavir en pacientes después de una dosificación múltiple de Fortovase, saquinavir en cápsulas blandas, Fortovase/ritonavir y saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir.

Tratamiento	N	ABCτ (ng·h/ml)	ABC_{0-24} (ng·h/ml)†	$C_{máx}$ (ng/ml)	$C_{mín}$ (ng/ml)
600 mg de Fortovase (cápsulas duras) 3 v/día	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
1.200 mg de saquinavir (cápsulas blandas) 3 v/día	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
1.000 mg de Fortovase (comprimidos) 2 v/día más 100 mg de ritonavir 2 v/día* (condiciones de ayuno)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1509 (355-4.101)	313 (70-1.725)††
1.000 mg de Fortovase (comprimidos) 2 v/día más 100 mg de ritonavir 2 v/día* (comida con alto contenido en grasas)	22	34.926 (11.826-105.992)	69.852	5208 (1.536-14.369)	1179 (334-5.176)††

τ = intervalo de dosificación, p.ej. 8 horas para tres veces por día y 12 horas para dos veces por día.
$C_{mín}$ = la concentración plasmática observada al final del intervalo de dosificación.
* = los resultados están en la media geométrica (mín-máx) derivado de la pauta posológica 2 v/día o 3 v/día.
†† = valores de $C_{mín}$.

En pacientes infectados con VIH-1 no tratados previamente que iniciaron la terapia con Fortovase + ritonavir con una pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir que incluye Fortovase 500 mg dos veces por día con ritonavir 100 mg dos veces por día durante los primeros 7 días de tratamiento, y que incrementó Fortovase hasta 1.000 mg dos veces por día con ritonavir 100 mg dos veces por día en los 7 días siguientes, las exposiciones sistémicas de Fortovase generalmente alcanzaron o excedieron el rango de valores históricos en estado de equilibrio con la posología estándar de Fortovase 1.000 mg + ritonavir 100 mg dos veces por día a lo largo del estudio *(véanse Tablas 6 y 7).*

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 144 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos promedio (CV%) después de la administración de la pauta posológica modificada de Fortovase + ritonavir en pacientes infectados con VIH-1 no tratados previamente que iniciaron el tratamiento con Fortovase + ritonavir.

Parámetros	**Día 3 500/100 mg (N = 22)**	**Día 4 500/100 mg (N = 21)**	**Día 7 500/100 mg (N = 21)**	**Día 10 1.000/ 100 mg (N = 21)**	**Día 14 1.000/ 100 mg (N = 21)**
ABCτ **(ng*hr/ml)**	27.100 (35,7)	20.300 (39,9)	12.600 (54,5)	34.200 (48,4)	31.100 (49,6)
$C_{máx}$ **(ng/ml)**	4.030 (29,1)	2.960 (40,2)	1.960 (53,3)	5.300 (36,0)	4.860 (46,8)
C_{12} **(ng/ml)**	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1.220 (91,6)	1.120 (80,9)

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

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

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

La eficacia del tratamiento en pacientes sin experiencia previa se asocia con una C_{min} de aproximadamente 50 ng/ml y un ABC_{0-24} de aproximadamente 20.000 ng•h/ml. La eficacia del tratamiento en pacientes experimentados se relaciona con una C_{min} de aproximadamente 100 ng/ml y un ABC_{0-24} de 20.000 ng·h/ml.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Efecto de la comida

En un estudio cruzado con 22 pacientes infectados por VIH tratados con Fortovase/ritonavir 1.000 mg/100 mg dos veces por día, que recibieron tres dosis consecutivas bajo condiciones de ayuno o después de una comida con alto contenido en grasas e hipercalórica (46 g de grasa, 1091 Kcal), los valores de ABC_{0-12}, $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de saquinavir en ayunas fueron un 70% más bajos que con una comida con alto contenido en grasas. Todos los pacientes, excepto uno, alcanzaron un valor de $C_{mín}$ de saquinavir por encima del umbral terapéutico (100 ng/ml) en estado de ayuno. No hubo diferencias clinicamente significativas en el perfil farmacocinético de ritonavir en condiciones de ayuno o postprandiales, pero la $C_{mín}$ de ritonavir (media geométrica de 245 frente a 348 ng/ml) fue más baja en ayunas comparada con la postprandial. Fortovase/ritonavir debe administrarse con o después de la comida.

Distribución en adultos

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

Biotransformación y eliminación en adultos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han mostrado que el citocromo P450, mediante la isoenzima específica CYP3A4, es el responsable de más del 90% del metabolismo hepático de saquinavir. Sobre la base de estudios *in vitro,* saquinavir se metaboliza rápidamente a un rango de compuestos inactivos mono- y di-hidroxilados. En un estudio de balance de masa usando 600 mg de 14C-saquinavir (n = 8) se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 88% y el 1% de la administración oral marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. En un estudio adicional, 4 pacientes recibieron por vía intravenosa 10,5 mg de 14C-saquinavir se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 81% y el 3% de la administración intravenosa marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. El 13% de saquinavir circulante en plasma se presentó como compuesto inalterado después de la ingesta oral y la parte restante como metabolitos. Después de la administración intravenosa, el 66% de saquinavir circulante se presentó como compuesto inalterado y la parte restante como metabolitos, sugiriendo que saquinavir sufre un amplio metabolismo de primer paso. Los experimentos *in vitro* han demostrado que el metabolismo hepático de saquinavir se satura a concentraciones superiores a los 2 µg/ml. El clearance sistémico de saquinavir fue alto, 1,14 l/h/kg (CV 12%), ligeramente superior al flujo plasmático hepático, y constante después de dosis intravenosas de 6, 36 y 72 mg. El tiempo medio de permanencia de saquinavir fue de 7 horas (n = 8).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 146 MESA DE ENTRADAS

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
Se dispone de información farmacocinética en el estado estacionario procedente de pacientes pediátricos infectados por VIH del estudio NV20911. En el mismo, 5 pacientes tenían < 2 años y 13 entre 2 a < 6 años, y recibieron 50 mg/kg de saquinavir dos veces por día (sin exceder 1.000 mg dos veces por día) potenciado con 3 mg/kg de ritonavir en pacientes con un peso que oscilaba desde 5 hasta < 15 kg o con 2,5 mg/kg en pacientes con un peso comprendido entre 15 y 40 kg (sin exceder 100 mg dos veces por día). Dieciséis de 18 niños no pudieron tragar las cápsulas duras de Fortovase, y recibieron la medicación abriendo las cápsulas y mezclando el contenido con diferentes vehículos. Los parámetros de exposición farmacocinética para el "Grupo de Mayor Edad" se detallan en la Tabla 8. Los resultados del "Grupo de Menor Edad" no se incluyen, debido a que los datos son escasos por tratarse de un grupo de tamaño pequeño.

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de saquinavir en el estado estacionario en pacientes pediátricos infectados por VIH.

			Media ± DS (%CV) Parámetros Farmacocinéticos de saquinavir*		
Estudio	**Grupo de Edad** (años)	**N**	**$ABC_{0-12}h$ (ng•h/ml)**	**C_{valle} (ng/ml)**	**$C_{máx}$ (ng/ml)**
NV20911	2 a < 6 años	13	38.000 ± 18.100 (48%)	1.860 ± 1.060 (57%)	5.570 ± 2.780 (50%)

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

Las exposiciones de saquinavir en estado estacionario observadas en los ensayos clínicos en pediatría fueron sustancialmente superiores a los datos históricos registrados en adultos, en donde se observó prolongación del intervalo QTc y del intervalo PR dependientes de la dosis y de la exposicion *(véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas, Prolongación de los intervalos QT y PR en el electrocardiograma).*

Pacientes con insuficiencia renal
No se han realizado investigaciones farmacocinéticas de Fortovase en pacientes con insuficiencia renal.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

Pacientes con insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética en estado de equilibrio de saquinavir/ritonavir (1.000 mg/100 mg, dos veces por día, durante 14 días) fue investigado en 7 pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Grado B, puntaje 7 a 9). El estudio incluyó un grupo control formado por 7 pacientes infectados por VIH con función hepática normal igualados con pacientes con insuficiencia hepática en cuanto a edad, sexo, peso y consumo de tabaco. En pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada, los valores medios (% del coeficiente de variación entre paréntesis) del ABC_{0-12} y la C_{max} de saquinavir fueron 24,3 (102%) µg•hr/ml y 3,6 (83%) µg/ml, respectivamente. Los valores correspondientes en el grupo control fueron 28,5 (71%) µg•hr/ml y 4,3 (68%) µg/ml. La media geométrica de los porcentajes (proporción entre los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática respecto de aquéllos con función hepática normal) fue de 0,7 (intervalo de confianza del 90%: 0,3 - 1,6) tanto para el ABC_{0-12} como para la $C_{máx}$, lo que sugiere una reducción de aproximadamente el 30% en la exposición farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Los resultados se basan en concentraciones totales (unido a proteínas y no unido). No se han calculado las concentraciones de la fracción libre en el estado de equilibrio. Sobre la base de datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población *(véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).*

Pacientes según su sexo después del tratamiento con Fortovase/ritonavir
Se observaron diferencias según el sexo en el estudio de bioequivalencia que comparaba Fortovase 500 mg comprimidos recubiertos con Fortovase 200 mg cápsulas duras, ambos en combinación con ritonavir. En dicho estudio las mujeres presentaron mayor exposición a saquinavir que los hombres (incrementos por término medio del 56% del ABC y del 26% de la $C_{máx}$). No hay datos que justifiquen la diferencia entre ambos sexos en este estudio basados en la edad y el peso corporal. La información limitada proveniente de los ensayos clínicos controlados realizados con el régimen posológico aprobado, no indica que existan diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda y crónica

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

Mutagénesis

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 148 MESA DE ENTRADAS

Carcinogénesis

La administración de mesilato de saquinavir durante un período de 96 a 104 semanas a ratas y ratones no ha mostrado evidencia de la existencia de actividad carcinogénica. Las exposiciones plasmáticas (valores de ABC) en ratas (dosis máxima 1.000 mg/kg/día) y en ratones (dosis máxima de 2.500 mg/kg/día) fueron inferiores a las exposiciones plasmáticas esperadas obtenidas en seres humanos a la dosis clínica recomendada de Fortovase potenciado con ritonavir.

Toxicidad para la reproducción

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

Farmacología de seguridad

In vitro el transporte de los canales de potasio cardíacos humanos clonados (hERG) se inhibió en un 75% a 30μM de saquinavir. Saquinavir inhibió la corriente del hERG y la del canal de Ca^{++} tipo L con una CI_{50} de 4,7 y de 6,3 μM, respectivamente. En un estudio de distribución miocárdica en ratas se observó una acumulación de aproximadamente el doble de saquinavir en el corazón en comparación con plasma después de la coadministración de saquinavir y ritonavir. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados preclínicos; sin embargo, se han observado anomalías cardíacas de conducción y repolarización en seres humanos con el tratamiento combinado de saquinavir y ritonavir (*véanse Precauciones y advertencias; y Carácterísticas farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

Posología y formas de administración

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

En combinación con ritonavir

La dosis recomendada de Fortovase es de 1.000 mg (5 cápsulas duras de 200 mg ó 2 comprimidos recubiertos de 500 mg), dos veces por día, con 100 mg de ritonavir, dos veces por día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. En pacientes sin experiencia que inicien el tratamiento con Fortovase/ritonavir, la dosis inicial recomendada de Fortovase es de 500 mg (1 x 500 mg comprimidos recubiertos), dos veces por día, con 100 mg de ritonavir, dos veces por día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales durante los 7 primeros días del tratamiento. Después de 7 días, la dosis recomendada de Fortovase es de 1.000 mg, dos veces por día, con 100 mg de ritonavir, dos veces por día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Sin embargo, en los pacientes que cambien directamente, sin período de lavado, procedentes de un tratamiento con otro inhibidor de la proteasa administrado con ritonavir o de una terapia basada en un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, se debe iniciar y continuar con la dosis estándar recomendada de Fortovase de 1.000 mg, dos veces por día, con 100 mg de ritonavir, dos veces por día.

Las cápsulas duras y los comprimidos recubiertos de Fortovase, se deben tragar enteros y tomarse al mismo tiempo que ritonavir, con o después de la comida (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Poblaciones especiales

Niños menores de 16 años y adultos mayores de 60 años

La experiencia con Fortovase en niños menores de 16 años y adultos mayores de 60 años es escasa. Tanto en niños como en adultos, Fortovase debe administrarse sólo en combinación con ritonavir.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (*véase Precauciones y advertencias*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática leve. Sobre la base de datos limitados, no parece justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población. Fortovase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.039.057
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 150 MESA DE ENTRADAS

Contraindicaciones

Fortovase está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Enfermedad hepática descompensada (*véase Precauciones y advertencias*).
- **Prolongación del QT congénita o adquirida confirmada.**
- **Alteraciones electrolíticas, particularmente hipopotasemia no corregida.**
- **Bradicardia clínicamente relevante.**
- **Insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.**
- **Antecedentes de arritmias sintomáticas.**
- Tratamiento concomitante con cualquiera de los siguientes medicamentos, los cuales pueden interaccionar dando lugar a efectos adversos potencialmente mortales (*véanse Precauciones y advertencias; Interacciones; y Reacciones adversas)*:
  - **Fármacos que prolongan el intervalo QT y/o PR (*véanse Precauciones y advertencias; e Interacciones).***
  - Midazolam administrado por vía oral (*véase Precauciones y advertencias,* para precauciones para la administración de midazolam por vía parenteral), triazolam (riesgo de sedación prolongada o incrementada, depresión respiratoria).
  - Simvastatina, lovastatina (mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis).
  - Alcaloides del cornezuelo de centeno (por ejemplo: ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, y metilergonovina) (riesgo de toxicidad aguda del cornezuelo de centeno).
  - Rifampicina (riesgo de toxicidad hepatocelular grave) (*véanse Precauciones y advertencias; Interacciones; y Reacciones adversas).*
  - Quetiapina (riesgo de coma) *(véase Interacciones).*

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 151 MESA DE ENTRADAS

Precauciones y advertencias

Consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia el tratamiento con Fortovase

Fortovase no puede tomarse como único inhibidor de la proteasa. Debe administrarse únicamente en combinación con ritonavir *(véase Posología y formas de administración).*

Los pacientes deben ser informados de que saquinavir no cura la infección por VIH y que, por tanto, pueden continuar contrayendo enfermedades asociadas con la infección por VIH avanzada, incluyendo las infecciones oportunistas. Asimismo, se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar reacciones adversas asociadas con la medicación coadministrada.

Anomalías cardíacas de conducción y repolarización

Se han observado prolongaciones de los intervalos QT y PR dependientes de la dosis en voluntarios sanos que recibieron Fortovase potenciado con ritonavir (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*). **Por lo tanto, el uso concomitante de Fortovase potenciado con ritonavir con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o PR está contraindicado (*véase Contraindicaciones*).**

Debido a que la magnitud de la prolongación del QT y del PR aumenta cuando se incrementan las concentraciones de saquinavir, no debe excederse la dosis recomendada de Fortovase potenciado con ritonavir. No se ha estudiado el uso de Fortovase potenciado con ritonavir en una dosis de 2.000 mg, una vez por día, con 100 mg de ritonavir, una vez por día, con respecto al riesgo de prolongación del QT, por lo que no se recomienda. Se deben utilizar con precaución otros medicamentos que aumenten la concentración plasmática de Fortovase potenciado con ritonavir.

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

- *Tratamiento clínico*

Se debe considerar la realización de electrocardiogramas basal y de seguimiento después del inicio del tratamiento, por ejemplo, en pacientes que estén tomando medicación concomitante que se conoce que aumenta la exposición a saquinavir (*véase Interacciones*). Si aparecen signos o síntomas que indiquen arritmia cardíaca, se debe realizar un seguimiento continuo del ECG. Se debe interrumpir el tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir si aparecen arritmias o si se produce prolongación del intervalo QT o PR.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 1593 MESA DE ENTRADAS

Pacientes que inician el tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir:

- Se debe realizar un ECG antes del inicio del tratamiento: los pacientes con un intervalo QT ≥ 450 mseg no deben iniciar el tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir. Para los pacientes en tratamiento con un intervalo QT < 450 mseg se recomienda efectuar un ECG.

- Para los pacientes sin tratamiento previo que iniciaron la administración de Fortovase + ritonavir 500/100 mg dos veces por día durante los primeros 7 días de tratamiento seguido de Fortovase + ritonavir 1.000/100 mg dos veces por día y con un intervalo QT basal de < 450 mseg, se aconseja efectuar un ECG durante el tratamiento después de aproximadamente 10 días de terapia.

- En los pacientes con un intervalo QT incrementado hasta > 480 mseg o prolongación con respecto alvalor pretratamiento de > 20 mseg se debe interrumpir el tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir *(véase Características farmacológicas, Propiedades farmacodinámicas).*

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

- Se debe realizar un ECG antes del inicio del tratamiento concomitante: éste no debe comenzarse en los pacientes con un intervalo QT > 450 mseg (*véase Interacciones*).

- Para los pacientes con un intervalo QT basal < 450 mseg, se debe realizar un ECG durante el tratamiento. Para aquéllos que manifiesten un posterior aumento del intervalo QT a > 480 mseg o un incremento de > 20 mseg después de comenzar el tratamiento concomitante, el médico debe utilizar el mejor juicio clínico para interrumpir bien Fortovase potenciado con ritonavir o el tratamiento concomitante o ambos.

- *Información esencial para el paciente*

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

- Se debe advertir a los pacientes que inicien el tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir del riesgo arritmogénico asociado con la prolongación del intervalo QT y PR y que informen a su médico sobre cualquier signo o síntoma sospechoso de arritmia cardíaca (por ejemplo, palpitaciones en el pecho, síncope, presíncope).

- Los médicos deben preguntar por cualquier antecedente familiar conocido de muerte súbita a edad temprana, ya que esto puede indicar prolongación del QT congénita.

- Se debe prevenir a los pacientes acerca de la importancia de no exceder la dosis recomendada.

- Se debe recordar a cada paciente (o a la persona que lo cuide) que lea el prospecto incluido en el envase de Fortovase.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 183 MESA DE ENTRADAS

Hepatopatía

No se han establecido la seguridad y la eficacia de saquinavir/ritonavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes; por tanto, saquinavir/ritonavir debe usarse con precaución en esta población de pacientes. Fortovase/ritonavir está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada (*véase Contraindicaciones*). Los pacientes con hepatitis B o C crónica y que reciben tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también el prospecto de envase correspondiente de estos medicamentos.

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

Sobre la base de datos limitados, no parece justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población (*véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). En pacientes con hepatitis B o C, cirrosis y otras anormalidades hepáticas subyacentes se han notificado casos de exacerbación de la insuficiencia hepática crónica, incluyendo hipertensión portal.

Insuficiencia renal

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

Pacientes con diarrea crónica o malabsorción

No se dispone de información sobre saquinavir potenciado y los datos relativos a la seguridad y la eficacia de saquinavir no potenciado en quienes padecen diarrea crónica o malabsorción son escasos. Se desconoce si los pacientes en estas condiciones podrían estar recibiendo niveles subterapéuticos de saquinavir.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 154 MESA DE ENTRADAS

Pacientes pediátricos

No se establecieron la seguridad y la eficacia de saquinavir potenciado con ritonavir en pacientes menores de 2 años infectados por VIH. Para los niños desde 2 años hasta los 16 años inclusive no se pudieron establecer recomendaciones posológicas, que fuesen tanto eficaces como por debajo de los umbrales de relevancia para la prolongación de los intervalos QT y PR.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia con Fortovase en adultos mayores de 60 años es escasa. Fortovase sólo debe administrarse en combinación con ritonavir.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas duras con 200 mg y los comprimidos recubiertos con 500 mg de Fortovase contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Pacientes con hemofilia

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

Diabetes mellitus e hiperglucemia

Se han informado nuevos casos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa. En algunos de ellos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos también estuvo asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban otros trastornos que podrían inducir a confusión, algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han vinculado con desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 155 MESA DE ENTRADAS

Lipodistrofia

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH. Actualmente se ignoran las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con Pis, y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, u otros vinculados con el medicamento, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (*véase Reacciones adversas*).

Osteonecrosis

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

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

Interacción con ritonavir

La dosis recomendada de Fortovase y ritonavir es de 1.000 mg de Fortovase más 100 mg de ritonavir dos veces por día. Se ha demostrado que dosis mayores de ritonavir se asocian con un aumento en la incidencia de eventos adversos. La administración concomitante de saquinavir y ritonavir ha ocasionado reacciones adversas graves, principalmente cetoacidosis diabética y alteraciones hepáticas, en especial en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 12.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

Interacción con tipranavir

El uso concomitante de saquinavir potenciado y tipranavir, coadministrados con bajas dosis de ritonavir en un régimen doblemente potenciado, produce un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de saquinavir (*véase Interacciones*). Por lo tanto, no se recomienda la administración simultánea de saquinavir potenciado y tipranavir, coadministrados a su vez con bajas dosis de ritonavir.

Interacción con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

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

Anticonceptivos orales

Se deben utilizar métodos alternativos o adicionales cuando se empleen anticonceptivos orales a base de estrógenos, debido a que la concentración del etinil estradiol puede disminuir cuando se administra junto con Fortovase/ritonavir (*véase Interacciones*).

Glucocorticoides

No se recomienda el uso concomitante de saquinavir potenciado y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (*véase Interacciones*).

Interacción con rifampicina, rifabutina y efavirenz

Cuando se utiliza Fortovase no potenciado en un régimen combinado con otras terapias antirretrovirales, no se debe administrar junto con rifabutina, rifampicina o efavirenz, ya que como resultado de la administración concomitante se reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de saquinavir.

Se recomienda el ajuste de dosis de rifabutina (150 mg cada 2 días) cuando se coadministra con saquinavir potenciado y ritonavir (*véase Interacciones).*

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO KSX MESA DE ENTRADAS

La rifampicina no debe administrarse en pacientes tratados con saquinavir potenciado y ritonavir como parte de un régimen de terapia antirretroviral debido al riesgo de toxicidad hepatocelular grave observada en un ensayo de interacción de fármacos en voluntarios sanos (*véanse Contraindicaciones; Interacciones; y Reacciones adversas).*

Interacción con hipérico y cápsulas de ajo

Las preparaciones a base de hierbas que contienen hipérico *(Hypericum perforatum)* y cápsulas de ajo no se deben usar concomitantemente con saquinavir debido al riesgo de disminución de concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de Fortovase *(véase Interacciones).*

Interacción con digoxina

El uso concomitante de saquinavir y ritonavir con digoxina genera un aumento significante en las concentraciones séricas de digoxina. Se debe tener precaución cuando se coadministren saquinavir/ritonavir y digoxina; se debe reducir la dosis de digoxina y monitorizar la concentración sérica de digoxina *(véase Interacciones).*

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

Lactancia

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

Interacciones

La mayoría de los estudios de interacción de fármacos con saquinavir realizados con Fortovase no potenciado o con saquinavir en cápsulas blandas no potenciado han concluido. También ha finalizado un número limitado de estudios con Fortovase potenciado con ritonavir o saquinavir en cápsulas blandas potenciado con ritonavir.

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

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

Ritonavir puede afectar la farmacocinética de otros medicamentos porque es un potente inhibidor del CYP3A4 y la gpP. Por lo tanto, cuando saquinavir se administra en combinación con ritonavir, se deben tener en consideración los efectos potenciales del ritonavir sobre otros productos (*véase el prospecto de envase de Norvir*).

En base al hallazgo de la prolongación de los intervalos QT y PR dependientes de la dosis en voluntarios sanos que recibieron Fortovase/ritonavir (*véanse Contraindicaciones; Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*), pueden producirse efectos aditivos en la prolongación de los intervalos QT y PR. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de Fortovase potenciado con ritonavir con otros medicamentos que prolonguen los intervalos QT y/o PR.

No se recomienda la combinación de Fortovase/ritonavir con fármacos que aumenten la exposición a saquinavir y debe evitarse cuando existan alternativas terapéuticas disponibles. Si se considera necesario el uso concomitante debido a que el beneficio potencial para el paciente supera el riesgo, se aconseja especial precaución (*véanse Precauciones y advertencias; y para la información de los fármacos por separado, Tabla 9*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 17.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Fármacos antirretrovirales ***Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTIs)***		
Zalcitabina y/o zidovudina (saquinavir/ritonavir)	No ha concluido ningún estudio de interacción farmacocinética. La interacción con zalcitabina no es probable debido a que tiene diferentes rutas de metabolismo y excreción. Se observó una disminución del 25 % en el ABC de zidovudina (200 mg cada 8 horas) cuando se administró junto con ritonavir (300 mg cada 6 horas). La farmacocinética de ritonavir permaneció inalterada.	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Zalcitabina y/o zidovudina (saquinavir no potenciado)	↔ Saquinavir ↔ Zalcitabina ↔ Zidovudina	
Didanosina 400 mg dosis única (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg 1 v/día)	↓ 30% ABC de saquinavir ↓ 25% $C_{máx}$ de saquinavir ↔ $C_{mín}$ de saquinavir	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Fumarato de disoproxilo de tenofovir 300 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↓ 1% ABC de saquinavir ↓ 7% $C_{máx}$ de saquinavir ↔ $C_{mín}$ de saquinavir	No es necesario realizar ajustes de dosis.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Fármacos antirretrovirales ***Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTIs)***		
Delavirdina (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Delavirdina (saquinavir no potenciado)	↑ 348% ABC de saquinavir. Hay datos limitados de seguridad sobre el uso de esta combinación y no se dispone de datos de eficacia. En un ensayo preliminar de pequeño tamaño, se produjo un aumento de las enzimas hepatocelulares en el 13 % de los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento con la combinación de delavirdina y saquinavir (6 % con Grados 3 ó 4).	Si se prescribe esta combinación, se deben monitorizar frecuentemente los cambios hepatocelulares.
Efavirenz 600 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.600/200 mg 1 v/día ó saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día ó saquinavir/ritonavir 1.200/100 mg 1 v/día)	↔ Saquinavir ↔ Efavirenz	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Nevirapina (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Invirase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Nevirapina (saquinavir no potenciado)	↓ 24% ABC de saquinavir ↔ ABC de nevirapina	No es necesario realizar ajustes de dosis.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Inhibidores de la proteasa del VIH (PIs)		
Atazanavir 300 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.600/100 mg 1 v/día)	↑ 60% ABC de saquinavir ↑ 42% $C_{máx}$ de saquinavir ↑ 41% ABC de ritonavir ↑ 34% $C_{máx}$ de ritonavir ↔ Atazanavir No existen datos clínicos de la combinación de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día y atazanavir.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).
Fosamprenavir 700 mg 2 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↓ 15% ABC de saquinavir ↓ 9% $C_{máx}$ de saquinavir ↓ 24% $C_{mín}$ de saquinavir (se mantuvo por encima del límite fijado para alcanzar eficacia terapéutica.)	No es necesario realizar ajustes de dosis de Fortovase/ritonavir.
Indinavir (saquinavir/ritonavir)	Dosis bajas de ritonavir aumentan la concentración de indinavir.	El aumento de las concentraciones de indinavir puede originar nefrolitiasis.
Indinavir 800 mg 3 v/día (saquinavir 600-1.200 mg dosis única)	↑ 4,6-7,2 veces ABC de saquinavir ↔ Indinavir No se dispone de datos de seguridad y eficacia sobre esta combinación. No se han establecido dosis adecuadas para esta asociación.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 v/día (saquinavir 1.000 mg 2 v/día en combinación con 2 ó 3 NRTIs)	↔ Saquinavir ↓ Ritonavir (su eficacia como potenciador no se modificó). ↔ Lopinavir (comparado con el uso previo de lopinavir no potenciado)	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 1621 ESPECIALIDADES MEDICINALES

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Inhibidores de la proteasa del VIH (PIs)		
Nelfinavir 1.250 mg 2 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↑ 13% ABC de saquinavir (IC 90%: ↓27 - ↑ 74) ↑ 9% $C_{máx}$ de saquinavir (IC 90%: ↓27 - ↑ 61) ↓ 6% ABC de nelfinavir (IC 90%: ↓28 - ↑ 22) ↓ 5% $C_{máx}$ de nelfinavir (IC 90%: ↓23 - ↑ 16)	Combinación no recomendada.
Nelfinavir 750 mg 3 v/día (saquinavir no potenciado 1.200 mg 3 v/día)	↑ 392% ABC de saquinavir ↑ 179% $C_{máx}$ de saquinavir ↑ 18% ABC de nelfinavir ↔ $C_{máx}$ de nelfinavir	La cuádruple terapia, en la que se incluye saquinavir en cápsulas blandas y nelfinavir además de dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, proporcionó una mayor duración de la respuesta (prolongación del tiempo hasta la recaída virológica) que la triple terapia con un único inhibidor de la proteasa. La administración conjunta de nelfinavir y saquinavir en cápsulas blandas produjo un aumento moderado de la incidencia de diarrea.
Ritonavir 100 mg 2 v/día (saquinavir 1.000 mg 2 v/día)	↑ Saquinavir ↔ Ritonavir En pacientes infectados por el VIH, Fortovase o saquinavir en cápsulas blandas en combinación con ritonavir a dosis de 1.000/100 mg, dos veces por día, proporciona una exposición sistémica de saquinavir similar o superior a la alcanzada con 1.200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces por día, durante un período de 24 horas (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).	Esta es la combinación posológica autorizada. No es necesario realizar ajustes de dosis.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Inhibidores de la proteasa del VIH (PIs)		
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	↓ 78% $C_{mín}$ de saquinavir. Adultos VIH positivos con experiencia a múltiples tratamientos que recibían una terapia combinada que incluía inhibidores de la proteasa doblemente potenciados.	No se recomienda la administración concomitante de tipranavir, coadministrado con bajas dosis de ritonavir, con saquinavir/ritonavir. Si esta combinación se considerase necesaria, se recomienda firmemente fortalecer la monitorización de los niveles plasmáticos de saquinavir.
Inhibidor de la fusión del HIV		
Enfuvirtida (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↔ Saquinavir ↔ Enfuvirtida No se han observado interacciones clínicamente significativas.	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Antagonista CCR5 del VIH		
Maraviroc (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	Maraviroc ABC_{12} ↑ 9,77 Maraviroc $C_{máx}$: ↑ 4,78 No se han medido las concentraciones de saquinavir/ritonavir, no se espera ningún efecto.	No es necesario realizar ajustes de dosis de saquinavir/ritonavir. Se debe reducir la dosis de maraviroc a 150 mg 2 v/día y hacer seguimiento.
Otros medicamentos ***Antagonista del adrenorreceptor alfa-1***		
Alfuzosina	Se espera que el uso concomitante de alfuzosina y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de alfuzosina.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de aumentar la concentración de alfuzosina, lo que puede dar lugar a hipotensión.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 164 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Antiarrítmicos		
Bepridil Lidocaína (sistémica) Quinidina Hidroquinidina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de bepridil, lidocaína sistémica, quinidina o hidroquinidina pueden aumentar cuando se administran junto con Fortovase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Amiodarona Flecainida Propafenona (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de amiodarona, flecainida o propafenona pueden aumentar cuando se administran junto con Fortovase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido al riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véase Contraindicaciones*).
Dofetilida (saquinavir/ritonavir)	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de Fortovase/ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Ibutilida Sotalol (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Anticoagulantes		
Warfarina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas.	Se recomienda monitorizar el INR (Razón Internacional Normalizada).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 28.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 165 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Anticonvulsivos		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido estudiada.	
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir no potenciado)	Estos medicamentos inducirán al CYP3A4 y, por lo tanto, pueden disminuir las concentraciones de saquinavir.	
Antidepresivos		
Antidepresivos tricíclicos (ej. amitriptilina, imipramina) (saquinavir/ritonavir)	Fortovase/ritonavir pueden aumentar las concentraciones de los antidepresivos tricíclicos.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Nefazodona (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Nefazodona (saquinavir no potenciado)	Nefazodona inhibe al CYP3A4. Las concentraciones de saquinavir pueden aumentar.	Combinación no recomendada.
Trazodona (ritonavir)	Las concentraciones de trazodona en plasma pueden aumentar. Se han observado reacciones adversas como náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la coadministración de trazodona con ritonavir.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 166 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Preparaciones antigotosas		
Colchicina	Se espera que el uso concomitante de colchicina y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de colchicina debido a la inhibición de P-gp y/o CYP3A4 por el inhibidor de proteasa.	Debido al posible aumento de la toxicidad relacionada con colchicina (acontecimientos neuromusculares que incluyen rabdomiólisis), no se recomienda el uso concomitante con saquinavir/ritonavir, especialmente en el caso de insuficiencia renal o hepática *(véase Precauciones y advertencias).*
Antihistamínicos		
Terfenadina Astemizol (saquinavir/ritonavir)	↑ ABC de terfenadina, asociada con una prolongación de los intervalos QTc. Es probable que se produzca una interacción similar con astemizol.	Terfenadina y astemizol están contraindicados con saquinavir potenciado o no potenciado (*véase Contraindicaciones*).
Mizolastina (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).
Antiinfecciosos		
Claritromicina (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Claritromicina 500 mg 2 v/día (saquinavir no potenciado 1.200 mg 3 v/día)	↑ 177 % ABC de saquinavir ↑ 187 % $C_{máx}$ de saquinavir ↑ 40 % ABC de claritromicina ↑ 40 % $C_{máx}$ de claritromicina	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 167 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Antiinfecciosos		
Eritromicina (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).
Eritromicina 250 mg 4 v/día (saquinavir no potenciado 1.200 mg 3 v/día)	↑ 99 % ABC de saquinavir ↑ 106 % $C_{máx}$ de saquinavir	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Acido fusídico (saquinavir/ritonavir)	No estudiada. La coadministración de ácido fusídico con Fortovase/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas tanto de ácido fusídico como de saquinavir/ritonavir.	El uso concomitante de ácido fusídico y saquinavir/ritonavir no está recomendado debido al potencial incremento de la toxicidad recíproca.
Antibióticos estreptogramíneos (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Antibióticos estreptogramíneos (saquinavir no potenciado)	Los antibióticos estreptogramíneos tales como quinupristin/dalfopristin inhiben al CYP3A4. Las concentraciones de saquinavir pueden aumentar.	Se recomienda monitorizar la toxicidad de saquinavir.
Halofantrina Pentamidina Esparfloxacino (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Antifúngicos		
Ketoconazol 200 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↔ ABC de saquinavir ↔ Cmáx de saquinavir ↔ ABC de ritonavir ↔ Cmáx de ritonavir ↑ 168% ABC de ketoconazol (IC 90%: 146%-193%) ↑ 45% Cmáx de ketoconazol (IC 90%: 32%-59%).	No es necesario realizar ajustes de dosis cuando saquinavir/ritonavir se combina con ≤ 200 mg/día de ketoconazol. No se recomiendan altas dosis de ketoconazol (> 200 mg/día).
Itraconazol (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Itraconazol (saquinavir no potenciado)	Itraconazol es un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4 y existe la posibilidad de interacción.	Se recomienda monitorizar la toxicidad de saquinavir.
Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Antimicobacterianos		
Rifampicina 600 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	En un estudio clínico, 11 de los 17 voluntarios sanos (65 %) desarrollaron toxicidad hepatocelular grave con elevaciones en los niveles de transaminasas de hasta > 20 veces el límite superior de normalidad, después de la coadministración durante un intervalo de 1 a 5 días.	La rifampicina está contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir (*véase Contraindicaciones*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.799
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 1689 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Antimicobacterianos		
Rifabutina 150 mg c/3 d (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↓ 13% ABC_{0-12} de saquinavir (IC 90%: 31↓ - 9↑) ↓ 15% $C_{máx}$ de saquinavir (IC 90%: 32↓ - 7↑) ↔ ABC_{0-12} de ritonavir (IC 90%: 10↓ - 9↑) ↔ $C_{máx}$ de ritonavir (IC 90%: 8↓ - 7↑) Fracción activa de rifabutina* ↑ 134% ABC_{0-72} (IC 90% 109%-162%) Fracción activa de rifabutina * ↑ 130% $C_{máx}$ (IC 90% 98%-167%) ↑ 53% ABC_{0-72} de rifabutina (IC 90% 36%-73%) ↑ 86% $C_{máx}$ de rifabutina (IC 90% 57%-119%) * Suma de rifabutina + metabolito de rifabutina 25-O-desacetilo	No es necesario ajustar la dosis de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día si Fortovase potenciado con ritonavir se administra en combinación con rifabutina.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 170 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Antimicobacterianos		
Rifabutina 150 mg c/4d (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	Fracción activa de rifabutina * ↑ 60% ABC_{0-96} (IC 90% 43%-79%) Fracción activa de rifabutina * ↑ 111% $C_{máx}$ (IC 90% 75%-153%) ↔ ABC_{0-96} de rifabutina (IC 90% 10↓ - 13↑) ↑ 68% $C_{máx}$ de rifabutina (IC 90% 38%-105%) * Suma de rifabutina + metabolito de rifabutina 25-O-desacetilo La seguridad y eficacia de rifabutina concomitante con Fortovase/ritonavir en el tratamiento/profilaxis de la tuberculosis compleja *(Mycobacterium ayium)* tienen que ser equilibradas contra los informes publicados, que indican que la frecuencia de la dosis puede no ser adecuada para evitar la resistencia a la rifabutina en pacientes infectados por VIH (como opuesto en voluntarios sanos). Los cálculos y los pronósticos de ritonavir potenciado como inhibidor de la proteasa incluyendo Fortovase/ritonavir 1.000/100 mg dos veces por día en combinación con 150 mg de rifabutina cada 3 días o cada 4 días se ajustaron a una dosis de rifabutina de 150 mg cada 2 días. Los pronósticos de los niveles en sangre de Fortovase/ritonavir fueron aproximadamente los mismos que los otros inhibidores de la proteasa ritonavir potenciado (darunavir, lopinavir, fosamprenavir).	La dosis recomendada de rifabutina es 150 mg dos veces por semana en días determinados (por ejemplo, lunes y jueves), sin modificar la dosis de Fortovase/ritonavir (1.000/100 mg 2 v/día). Se recomienda monitorizar la neutropenia y los niveles de enzimas hepáticas. En casos de neutropenias notables, puede estar justificado ir disminuyendo la dosis de rifabutina a 150 mg cada cuatro días. La dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg c/ 2 días cuando se administra con Fortovase/ritonavir potenciado 1.000/100 mg 2 v/día.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.788
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 171 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Antipsicóticos		
Quetiapina	Debido a la inhibición del CYP3A por saquinavir/ritonavir, se sugiere un aumento en las concentraciones de quetiapina.	La administración concomitante de Fortovase y quetiapina está contraindicada ya que puede incrementar la toxicidad relacionada con quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina pueden conducir a un coma.
Benzodiazepinas		
Midazolam 7,5 mg dosis única (oral) (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↑ 12,4 veces ABC de midazolam ↑ 4,3 veces $C_{máx}$ de midazolam ↑ de 4,7 h a 14,9 h $t_{1/2}$ de midazolam. No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de saquinavir potenciado con ritonavir y midazolam intravenoso. Los estudios de otros moduladores del CYP3A y midazolam i.v. sugieren un posible aumento de 3-4 veces de los niveles plasmáticos de midazolam.	La coadministración de Fortovase/ritonavir con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (*véase Contraindicaciones*). La coadministración de Fortovase y midazolam por vía parenteral debe utilizarse con precaución. Si se coadministra Fortovase con midazolam parenteral, debe hacerse en una Unidad de cuidados intensivos (UCI) o lugar similar que asegure una monitorización clínica estrecha y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse el ajuste de dosis, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam.
Alprazolam Clorazepato Diazepam Flurazepam (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administren junto con Fortovase/ritonavir.	Se recomienda una estrecha monitorización de los pacientes considerando los efectos sedantes. Puede ser necesaria una disminución de la dosis de la benzodiazepina.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 122 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Benzodiazepinas		
Triazolam (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de triazolam pueden aumentar cuando se administra junto con Fortovase/ritonavir.	Contraindicado en combinación con Fortovase/ritonavir debido al riesgo potencial de sedación prolongada o aumentada y de depresión respiratoria *(véase Contraindicaciones).*
Bloqueadores de los canales de calcio		
Felodipina Nifedipina Nicardipina Diltiazem Nimodipina Verapamil Amlodipina Nisoldipina Isradipina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administren junto con Fortovase/ritonavir.	Se recomienda precaución y monitorización clínica de los pacientes.
Corticosteroides		
Dexametasona (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Dexametasona (saquinavir no potenciado)	La dexametasona induce al CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones de saquinavir.	Utilizar con precaución. Saquinavir puede ser menos efectivo en pacientes que estén tomando dexametasona.

LUIS ALBERTO CHESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 173 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Corticosteroides		
Propionato de fluticasona 50 µg 4 v/día, intranasal (ritonavir 100 mg 2 v/día)	↑ Propionato de fluticasona ↓ 86% Cortisol intrínseco (IC 90%: 82%-89%) Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida. Se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.	No se recomienda la administración concomitante de saquinavir potenciado y propionato de fluticasona y otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A (ej. budesonida), salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (*véase Precauciones y advertencias*). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (ej. beclometasona). En caso de retirada de los glucocorticoides, debería realizarse una reducción progresiva de la dosis durante un mayor período de tiempo.
Antagonista del receptor de endotelina		
Bosentán	No estudiada. El uso concomitante de bosentán y saquinavir/ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de bosentán y disminuir los niveles plasmáticos de saquinavir/ritonavir.	Puede ser necesario realizar ajustes de dosis de bosentán. Cuando bosentán se administra concomitantemente con saquinavir/ritonavir, se debe hacer seguimiento de la tolerabilidad del paciente a bosentán. También se recomienda hacer seguimiento de la terapia HIV del paciente.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Medicamentos que son sustratos de la glicoproteína-P ***Glucósidos digitálicos***		
Digoxina 0,5 mg dosis única (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg 2 v/día)	↑ 49% ABC_{0-72} de digoxina ↑ 27% $C_{máx}$ de digoxina Los niveles de digoxina pueden diferir a lo largo del tiempo. Pueden esperarse importantes aumentos de digoxina cuando se introduce saquinavir/ritonavir en pacientes ya tratados con digoxina.	Se debe tener precaución cuando se coadministren Fortovase/ritonavir y digoxina. Se debe monitorizar la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, se debe considerar una reducción de la dosis de digoxina.
Antagonista del receptor-H2 de la histamina		
Ranitidina (saquinavir/ritonavir)	La interacción entre Fortovase/ritonavir y ranitidina no ha sido evaluada.	
Ranitidina (saquinavir no potenciado)	↑ 67 % ABC de saquinavir	No se considera que este aumento sea clínicamente relevante. No se recomienda el ajuste de dosis de saquinavir.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Pravastatina Fluvastatina (saquinavir/ritonavir)	La interacción no ha sido estudiada. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no es dependiente del CYP3A4. No se puede excluir la interacción a través de las proteínas de transporte.	Interacción desconocida. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, utilizar bajo estrecha monitorización.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Simvastatina Lovastatina (saquinavir/ritonavir)	↑↑ Simvastatina ↑↑ Lovastatina Las concentraciones plasmáticas son altamente dependientes del metabolismo del CYP3A4.	El aumento de las concentraciones de simvastatina y lovastatina se ha asociado con rabdomiólisis. Estos medicamentos están contraindicados para su uso con Fortovase/ritonavir (*véase Contraindicaciones*).
Atorvastatina (saquinavir/ritonavir)	El metabolismo de atorvastatina es menos dependiente del CYP3A4.	Cuando se utiliza con Fortovase/ritonavir, se debe administrar la menor dosis posible de atorvastatina y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado en relación con los signos/síntomas de miopatía (debilidad muscular, dolor muscular, aumento de creatinina quinasa plasmática).
Inmunosupresores		
Ciclosporina Tacrolimus Rapamicina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos aumentan cuando se administran junto con Fortovase/ritonavir.	Es necesario realizar una monitorización del fármaco inmunosupresor cuando se administre junto con Fortovase/ritonavir.
Agonista beta2-adrenérgico de acción prolongada		
Salmeterol	Se espera que el uso concomitante de salmeterol y saquinavir/ritonavir aumente los niveles plasmáticos de salmeterol.	Combinación no recomendada, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares cuando se asocia con salmeterol, incluyendo prolongación QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 176 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Analgésicos narcóticos		
Metadona 60-120 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↓ 19 % ABC de metadona (IC 90 %: de 9 % a 29 %) Ninguno de los 12 pacientes experimentó síndrome de abstinencia.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Neurolépticos		
Pimozida (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de pimozida pueden aumentar cuando se coadministra con Fortovase/ritonavir.	Fortovase/ritonavir está contraindicado en combinación con pimozida debido al riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véase Contraindicaciones*).
Clozapina Haloperidol Mesoridazina Fenotiazinas Sertindol Sultoprida Tioridazina Ziprasidona (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Anticonceptivos orales		
Etinil estradiol (saquinavir/ritonavir)	La concentración de etinil estradiol puede disminuir cuando se administre junto con Fortovase/ritonavir.	Deben utilizarse medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos orales estrogénicos.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 177 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)		
Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Sildenafil 100 mg (dosis única) (saquinavir no potenciado 1.200 mg 3 v/día)	↔ Saquinavir ↑ 140 % $C_{máx}$ de sildenafil ↑ 210 % ABC de sildenafil El sildenafil es un sustrato del CYP3A4.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de vardenafil pueden aumentar cuando se administre junto con Fortovase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Tadalafil (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de tadalafil pueden aumentar cuando se administre junto con Fortovase/ritonavir.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol 40 mg 1 v/día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	↑ 82% ABC de saquinavir (IC 90 %: 44-131 %) ↑ 75% $C_{máx}$ de saquinavir (IC 90 %: 38-123 %) ↔ Ritonavir	Combinación no recomendada.
Otros inhibidores de la bomba de protones (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/día)	No hay datos disponibles de la administración concomitante de Fortovase/ritonavir con otros inhibidores de la bomba de protones.	Combinación no recomendada.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MEDICAMENTOS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Otros		
Alcaloides del cornezuelo de centeno (ej. ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (saquinavir/ritonavir)	Fortovase/ritonavir puede aumentar la exposición a los alcaloides del cornezuelo de centeno y, por lo tanto, aumentar el potencial de toxicidad aguda de los alcaloides del cornezuelo de centeno.	El uso concomitante de Fortovase/ritonavir y los alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicado (*véase Contraindicaciones*).
Zumo de pomelo (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Zumo de pomelo (dosis única) (saquinavir no potenciado)	↑ 50% de saquinavir (zumo de pomelo de concentración normal) ↑ 100% de saquinavir (zumo de pomelo de concentración doble)	No se cree que este aumento sea clínicamente relevante. No se requiere ajustar la dosis.
Otros		
Cápsulas de ajo (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Cápsulas de ajo (dosis diaria aproximada equivalente a dos dientes de ajo de 4 g) (saquinavir no potenciado 1.200 mg 3 v/día)	↓ 51 % ABC de saquinavir ↓ 49 % C_{valle} de saquinavir (en las 8 horas posteriores a la dosis) ↓ 54 % $C_{máx}$ de saquinavir	Los pacientes en tratamiento con saquinavir no deben tomar cápsulas de ajo debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a uno o más componentes del régimen antirretroviral.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 178 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Otros		
Hipérico (saquinavir/ritonavir)	La interacción con Fortovase/ritonavir no ha sido evaluada.	
Hipérico (saquinavir no potenciado)	Los niveles plasmáticos de saquinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico *(Hypericum perforatum)*. Esto es debido a que el Hipérico produce la inducción de enzimas que metabolizan medicamentos y/o de proteínas transportadoras.	Las preparaciones a base de hierbas que contienen Hipérico no se deben usar concomitantemente con Fortovase. Si un paciente está tomando Hipérico, se debe interrumpir el Hipérico, comprobar los niveles víricos y si es posible los niveles de saquinavir. Los niveles de saquinavir pueden aumentar al interrumpir la administración del Hipérico y puede ser necesario ajustar la dosis de saquinavir. El efecto inductor del Hipérico puede permanecer durante al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento.
Otras interacciones potenciales ***Medicamentos que son sustratos del CYP3A4***		
Ej. dapsona, disopiramida, quinina, fentanil y alfentanil (saquinavir no potenciado)	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de Fortovase/ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 180 MESA DE ENTRADAS

Tabla 9. Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas. (Continuación).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Fortovase utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
Medicamentos gastroenterológicos		
Metoclopramida	Se desconoce si los medicamentos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal pudieran dar lugar a concentraciones plasmáticas más bajas de saquinavir.	
Cisaprida (saquinavir/ritonavir)	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de Fortovase/ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Difemanil (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Vasodilatadores (periféricos)		
Vincamina IV		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardíacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

Leyenda: ↓ disminución, ↑ aumento, ↔ inalterado, ↑↑ notablemente aumentado

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 181 MESA DE ENTRADAS

Otras interacciones potenciales

Medicamentos que son sustratos de P-glicoproteína

El uso concomitante de ritonavir potenciado/Fortovase con medicamentos que son sustratos de P-glicoproteína (P-gp) (por ejemplo, azitromicina) puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de estos fármacos; por consiguiente, se recomienda la monitorización de la toxicidad.

Inhibidores de CYP3A4

Por otra parte, un aumento en las concentraciones plasmáticas de saquinavir podría ocurrir con otros compuestos que son inhibidores de la izoenzima CYP3A4. Si tales medicamentos son administrados concomitantemente con saquinavir, puede ser necesario la monitorización de la toxicidad de saquinavir.

Inductores de CYP3A4 o P-glicoproteína

Por el contrario, otros medicamentos que induce CYP3A4 pueden también reducir las concentraciones plasmáticas de saquinavir.

Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Se dispone de datos limitados obtenidos de dos ensayos en los que se evaluó la seguridad de saquinavir en cápsulas blandas (1.000 mg, dos veces por día), usado en combinación con dosis bajas de ritonavir (100 mg, dos veces por día) en 311 pacientes durante 48 semanas como mínimo.

Las siguientes reacciones adversas, con al menos una posible relación con saquinavir potenciado con ritonavir, fueron notificadas con más frecuencia: náuseas, diarrea, fatiga, vómitos, flatulencias y dolor abdominal.

Las siguentes reacciones adversas fueron informadas como muy graves (Grados 3 y 4): anemia, diabetes mellitus, diarrea, náuseas, vómitos, lipodistrofia adquirida y fatiga.

Con el fin de conocer las recomendaciones detalladas relativas a los ajustes de dosis y las reacciones adversas relacionadas con cada fármaco, para ritonavir y otros medicamentos usados en combinación con saquinavir, los profesionales de la salud deben consultar los prospectos de envase de los mismos.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 182 MESA DE ENTRADAS

b. Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 10 se resumen las reacciones adversas de dos ensayos pivotales de saquinavir en cápsulas blandas (1.000 mg, dos veces al día) usado en combinación con dosis bajas de rinotavir (100 mg, dos veces por día) durante 48 semanas como mínimo. También se incluyen reacciones adversas graves y no graves obtenidas de notificaciones espontáneas en la fase de poscomercialización, para las cuales no se puede excluir una relación causal con saquinavir.

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

Tabla 10. Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables, observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización en pacientes adultos.

Sistema Corporal **Frecuencia de la reacción**	**Reacciones Adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Disminución en el recuento de plaquetas
Frecuentes	Anemia; disminución de hemoglobina, en el recuento de linfocitos y en el recuento de células sanguíneas blancas
Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Alteración visual
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Aumentó de colesterol y de triglicéridos en sangre
Frecuentes	Diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito
Poco frecuentes	Pérdida de apetito

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 183 MESA DE ENTRADAS

Tabla 10. Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables, observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización en pacientes adultos. (Continuación).

Sistema Corporal **Frecuencia de la reacción**	**Reacciones Adversas**
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Disminución de la libido, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Parestesia, neuropatía periférica, vértigo, disgeusia, cefalea
Poco frecuentes	Somnolencia, convulsiones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor supraabdominal, estreñimiento, sequedad bucal, dispepsia, eructo, flatulencia, labios secos, heces blandas
Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa, de aspartato aminotransferasa y de la lipoproteína de baja densidad
Frecuentes	Aumento de bilirrubina y de amilasa en sangre
Poco frecuentes	Hepatitis, ictericia

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 16.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 184 MESA DE ENTRADAS

Tabla 10. Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables, observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización en pacientes adultos. (Continuación).

Sistema Corporal **Frecuencia de la reacción**	**Reacciones Adversas**
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Aumento de creatinina en sangre
Poco frecuentes	Insuficiencia renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Lipodistrofia adquirida, alopecia, piel seca, eczema, lipoatrofia, prurito, sarpullido
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjutivo	
Frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia, fatiga, aumento del tejido graso, malestar
Poco frecuentes	Ulceración de la mucosa

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado diabetes mellitus o hiperglucemia, algunas veces asociada con cetoacidosis, en pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa *(véase Precauciones y advertencias).*

La terapia antirretroviral combinada se ha relacionado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia *(véase Precauciones y advertencias).*

Se han informado casos de aumento de hemorragias que incluyen hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa *(véase Precauciones y advertencias).*

Se han registrado casos de aumento de la CPK, mialgia, miositis y raramente, rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con análogos de nucleósidos.

Se han comunicado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa *(véase Precauciones y advertencias).*

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 186 MESA DE ENTRADAS

d. Población pediátrica

Se dispone de datos limitados de seguridad procedentes de un estudio pediátrico (NV20911, n=18) en el cual se ha estudiado la seguridad de las cápsulas duras de saquinavir (50 mg/kg dos veces por día, sin exceder 1.000 mg dos veces por día) usado en combinación con una dosis baja de ritonavir en solución oral (3 mg/kg dos veces por día, para un peso corporal de 5 a <15 kg, 2,5 mg/kg dos veces por día, para un peso corporal de 15 a 40 kg y 100 mg dos veces por día, para un peso corporal >40 kg) en pacientes pediátricos entre 4 meses y 6 años de edad.

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Fortovase al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648, 4658-7777.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 187 MESA DE ENTRADAS

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Cápsulas duras y comprimidos recubiertos: Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Cápsulas duras con 200 mg	envase con 270
Comprimidos recubiertos con 500 mg	envase con 120

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 45.133.

Cápsulas duras con 200 mg:

Elaborado por: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 14.336.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 188 MESA DE ENTRADAS

Comprimidos recubiertos con 500 mg:

Elaborado para:	F. Hoffmann-La Roche, S. A. Basilea, Suiza
Por:	Roche Farma S. A. Leganés, España
Importado por:	Productos Roche S. A. Q. e I. Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Marzo 2014.
RI+EMA+CDS: 18.0C.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.388.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA