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

DISPOSICIÓN N° 3801

BUENOS AIRES, 02 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002874-12-9 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 para el producto FORTOVASE / SAQUINAVIR, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 y 2349/97.

Que a fojas 765 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 3801

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 531 a 683, desglosando de fojas 531 a 581, para la Especialidad Medicinal denominada FORTOVASE / SAQUINAVIR, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-002874-12-9

DISPOSICIÓN Nº 3801

nc

A.N.M.A.T. FOLIO 531 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT Nº 5904/96)

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 como principio activo 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 como principio activo 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 TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 532 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 QT y del 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 realizado previamente, la exposición farmacocinética fue máxima en dicho día. En el Día 3, los valores de la $C_{máx}$ media fueron aproximadamente 3 veces y 4 veces mayores con las dosis terapéutica y supraterapéutica, respectivamente, con relación a la $C_{máx}$ media observada en 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 (*ver también Precauciones y advertencias*).

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 ($QTcF = QT/RR^{0,333}$).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.339.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 533 MESA DE ENTRADA

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 también 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.

Actividad antiviral in vitro

Saquinavir presenta actividad antiviral contra un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH-1 con valores característicos de la CE_{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 análisis 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 el cambio excedía las 12 veces no se observó 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 a 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 a una respuesta reducida a saquinavir/ritonavir. La relación entre el número de estas mutaciones asociadas a resistencia a saquinavir y la respuesta virológica fue confirmada en un ensayo clínico independiente (RESIST 1 y 2) en una población de pacientes muy pretratados, incluyendo un 54% que habían recibido tratamiento previo con saquinavir (p = 0,0133; *véase Tabla 2*). 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.: 13.336.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 534 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. Respuesta virológica a saquinavir/ritonavir según el número de mutaciones asociadas a resistencia a saquinavir en la basal.

Número de mutaciones asociadas a resistencia a saquinavir en la basal*	*Marcelin 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 MaxCmin-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 sujetos (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 fallo virológico.

En el estudio MaxCmin2, 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 sujetos (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 TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

N.M.A.T. FOLIO 535 MESA DE ENTRADAS

Tabla 3. Características demográficas de MaxCmin1 y MaxCmin2†

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	Saquinavir/ ritonavir N=148	Indinavir/ ritonavir N=158	Saquinavir/ ritonavir N=161	Lopinavir/ ritonavir N=163
Género(%) 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 TECNICO

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

N.M.A.T. FOLIO 536 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4. Resultados a la semana 48 MaxCmin1 y MaxCmin2[‡]

Resultados	**MaxCmin1**		**MaxCmin2**	
	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	
Fallo 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 (céls./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 fallo virológico (FV) como CV > 200 copias/ml. MaxCmin1: Para aquellos que entraron con CV > 200 copias/ml, FV definido como cualquier incremento de > 0,5 logs y/o CV > 50.000 copias/ml en la semana 4, > 5.000 copias/ml en la semana 12, o > 200 copias/ml en la semana 24 ó a partir de entonces. MaxCmin2: cualquier aumento > 0,5 log en una visita específica; si la reducción es < 0,5 log y CV > 200 copias/ml en la semana 4; si la reducción es < 1,0 log desde el inicio y la CV > 200 copias/ml en la semana 12; y una CV > 200 copias/ml en la semana 24.

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

† Datos del informe del estudio clínico.

‡ Datos de la publicación de MaxCmin1.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.334.789
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.159.067
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 537 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 " Gupo de Mayor Edad" niños de 2 años a menos de 6 años (n=13).

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

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 y biodisponibilidad en adultos

En pacientes infectados por el VIH, Fortovase en combinación con ritonavir a 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 periodo de 24 horas (*véase Tabla 5*). 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 538 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5. 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 (cápsula dura) 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 $C_{mín}$.

La biodisponibilidad absoluta media es de un 4 % (CV 73 %, rango: 1 % a 9 %) en 8 voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 600 mg (3 x cápsulas duras de 200 mg) de Fortovase después de un desayuno pesado. 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 solo 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 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 a una C_{min} de aproximadamente 50 ng/ml y a un ABC_{0-24} de aproximadamente 20.000 ng·h/ml. La eficacia del tratamiento en pacientes experimentados se asocia a una C_{min} de aproximadamente 100 ng/ml y a un ABC_{0-24} de 20.000 ng·h/ml.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.236.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 539 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 condiciones de ayuno fueron un 70 % más bajos que con una comida con alto contenido en grasas. En condiciones de ayuno, todos los pacientes excepto uno, alcanzaron un valor de $C_{mín}$ de saquinavir por encima del umbral terapéutico (100 ng/ml). No hubo diferencias clínicamente significativas en el perfil farmacocinético de ritonavir en condiciones de ayuno o postprandiales, pero la $C_{mín}$ de ritonavir (media geométrica de 245 frente a 348 ng/ml) fue más baja en estado de 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.

Metabolismo y eliminación en adultos

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han mostrado que el citocromo P450, mediante el isoenzima específico CYP3A4, es el responsable de más del 90% del metabolismo hepático de saquinavir. Sobre la base de estudios *in vitro,* saquinavir se metaboliza rápidamente a un rango de compuestos inactivos mono- y dihidroxilados. En un estudio de balance de masa usando 600 mg de 14C-saquinavir (n = 8) se recuperó en heces y orina, respectivamente, el 88% y el 1% de la administración oral marcada radiactivamente, dentro de los 4 días de la dosificación. En un estudio adicional, se administró por vía intravenosa 10,5 mg de 14C-saquinavir a 4 pacientes, 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 administración 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.: 18.836.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 540 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 este estudio, 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 3mg/kg de ritonavir en pacientes con un peso que oscilaba desde 5 hasta < 15 kg o con 2,5 mg/kg en pacientes con un peso que oscilaba desde 15 hasta 40 kg (sin exceder 100 mg 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 incluyen en la Tabla 6. Los resultados del "Grupo de Menor Edad" no se incluyen debido a que los datos son limitados por tratarse de un grupo de tamaño pequeño.

Tabla 6. 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

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

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, género, peso y consumo de tabaco. En pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática moderada, los valores medios (% de 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.

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 541 MESA DE ENTRADAS

La media geométrica de los porcentajes (proporción entre los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática respecto a los pacientes con función hepática normal) fue de 0,7 (intervalo de confianza del 90%: 0,3 - 1,6) tanto para el 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. En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población *(véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).*

Pacientes según su género después del tratamiento con Fortovase/ritonavir
Se observaron diferencias según el género 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. Los datos limitados provenientes de los estudios clínicos controlados realizados con el régimen posológico aprobado, no indican que existan diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda y crónica

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

Mutagénesis

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

Carcinogénesis

La administración de mesilato de saquinavir durante un periodo de 96 a 104 semanas a ratas y ratones no ha mostrado evidencia de la existencia de actividad carcinogénica. Las exposiciones plasmáticas (valores de 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 humanos a la dosis clínica recomendada de Fortvase potenciado con ritonavir.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 542 MESA DE ENTRADAS

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 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 humanos con el tratamiento combinado de saquinavir y ritonavir *(véanse Precauciones y advertencias; y Características 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.

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 periodo de lavado, procedentes de un tratamiento con otro inhibidor de la proteasa administrado con ritonavir o de un tratamiento basado en un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, 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.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.189
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 543 MESA DE ENTRADAS

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica y pacientes de edad avanzada

La experiencia con Fortovase en niños menores de 16 años y adultos mayores de 60 años es limitada. Tanto en niños como en adultos, Fortvase 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. En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población. Fortovase/ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

Invirase 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.**

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 544 MESA DE ENTRADAS

- 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).*

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 Posologia 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 aumentan 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 a 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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
DIRECTORA TECNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 3801 MESA DE ENTRADAS

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

- *Tratamiento clínico*

Se debe considerar la realización de electrocardiogramas basal y de seguimiento 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 contínuo 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.

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 utilizar Fortovase potenciado con ritonavir.

- Para los pacientes con un intervalo QT basal < 450 mseg, se aconseja un ECG durante el tratamiento después de aproximadamente 3 a 4 días de terapia. Los pacientes que manifiesten un posterior aumento del intervalo QT a > 480 mseg o prolongación durante el pretratamiento de > 20 mseg deben interrumpir el tratamiento con Fortovase potenciado con ritonavir.

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 aumentar la exposición a saquinavir y que requieran de 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: los pacientes con un intervalo QT > 450 mseg no deben iniciar el tratamiento concomitante (*véase Interacciones*).

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

- *Información esencial para el paciente*

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

- Se debe advertir a los pacientes que inicien el tratamiento con 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.

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 546 MESA DE ENTRADAS

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

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

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 tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de eventos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento 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.

En base a datos limitados, no parece estar justificado el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se recomienda el seguimiento estrecho de la seguridad (incluyendo signos de arritmia cardíaca) y de la respuesta virológica debido a la mayor variabilidad de la exposición en esta población (*véanse Posología y formas de administración; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). En pacientes con hepatitis B o C subyacente, 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, los pacientes con insuficiencia renal grave no han sido estudiados y se recomienda precaución cuando se prescriba saquinavir/ritonavir a este grupo de pacientes.

Pacientes con diarrea crónica o malabsorción

No se dispone de información sobre saquinavir potenciado y la información relativa a la seguridad y la eficacia de saquinavir no potenciado en pacientes que padecen diarrea crónica o malabsorción es limitada. Se desconoce si los pacientes en estas condiciones podrían estar recibiendo niveles subterapéuticos de saquinavir.

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 547 MESA DE ENTRADAS

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 limitada. Tanto en niños como en adultos, 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, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Pacientes con hemofilia

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

Diabetes mellitus e hiperglucemia

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

Lipodistrofia

La terapia antirretrovírica combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH. Actualmente se desconocen 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 del individuo tales como la edad avanzada, con factores relacionados 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*).

LUIS ALBERTO CRESTA

ANDREA R. MARGARIDE

A.N.M.A.T. FOLIO 548 MESA DE ENTRADAS

Osteonecrosis

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

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 reacciones adversas. La administración concomitante de saquinavir y ritonavir ha ocasionado reacciones adversas graves, principalmente cetoacidosis diabética y alteraciones hepáticas, especialmente en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

Interacción con tipranavir

El uso concomitante de saquinavir potenciado y tipranavir, 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 coadministración 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*).

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 549 MESA DE ENTRADAS

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 corticoesteroides, 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 concurrentemente con rifabutina, rifampicina o efavirenz, ya que como resultado de la administración concomitante se redujeron 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*).

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)*.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TECNICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 550 MESA DE ENTRADAS

Interacción con digoxina

El uso concomitante de saquinavir y ritonavir con digoxina resulta en 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.

Embarazo y lactancia 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).*

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 la lactancia 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 han concluido un número limitado de estudios con Fortovase potenciado con ritonavir o saquinavir en cápsulas blandas potenciado con ritonavir.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 551 MESA DE ENTRADAS

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

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

Ritonavir puede afectar a la farmacocinética de otros medicamentos porque es un potente inhibidor del CYP3A4 y la gpP. Por lo tanto, cuando saquinavir se administra en combinación con ritonavir, se deben tener en consideración los efectos potenciales del ritonavir sobre otros medicamentos (*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 del intervalo QT y PR. Por lo tanto, está contraindicado el uso concomitante de Fortovase potenciado con ritonavir con otros medicamentos que prolonguen el intervalo 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 recomienda especial precaución (*véanse Precauciones y advertencias; y para la información de los fármacos por separado, Tabla 7*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
DNI 18.139.067

A.N.M.A.T. FOLIO 552 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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

ANDREA R. MARGARIDE

A.N.M.A.T. FOLIO 553 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 Grado 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

ANDREA R. MARGARIDE

A.N.M.A.T. FOLIO 554 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas 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_{min} 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 combinación.	
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 cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones ; y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 555 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 556 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 adrenoreceptor 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

A.N.M.A.T. FOLIO 557 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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.	Contraindicadas 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 ORESTA

A.N.M.A.T. FOLIO 558 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas 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 cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO

A.N.M.A.T. FOLIO 559 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 incluyendo 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 cardiacas 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 cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

LUIS ALBERTO CRESTA

FOLIO 560 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas 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.
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 cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
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).

LUIS ALBERTO CRESTA

ANDREA R. MARGARIDE

N.M.A. 561 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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		
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*).

FOLIO
A.N.M.A.T.
FOLIO
562
MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 563 MESA DE ENTRADA

Tabla 7. 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 avium)* 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 las predicciones 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. Las predicciones 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 marcados (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 hepáticos. 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 564 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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		
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.
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).

LUIS ALBERTO CRESTA

A.N.M.A.T. FOLIO 565 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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**
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.

A.N.M.A.T. FOLIO 566 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 corticoesteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida. 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 corticoesteroides (*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 puede disminuir los niveles plasmáticos de saquinavir/ritonavir.	Puede ser necesario realizar ajustes de dosis de bosentán. Cuando bosentán se administra concomitantemente con saquinavir/ritonavir, se debe hacer seguimiento de la tolerabilidad del paciente a bosentán. También se recomienda hacer seguimiento de la terapia HIV del paciente.

A.N.M.A.T. FOLIO 567 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 568 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 a 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

A.N.M.A.T. FOLIO 569 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas 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 cardiacas 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 570 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas 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 cardiacas 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 cardiacas 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.

A.N.M.A.T. FOLIO 571 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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

ANDREA R. MARGARIDE

A.N.M.A.T. FOLIO 572 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas potencialmente mortales *(véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias)*.

A.N.M.A.T. FOLIO 5733 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. 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 cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Difemanil (saquinavir/ritonavir)		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).
Vasodilatadores (periféricos)		
Vincamina IV		Contraindicada en combinación con Fortovase/ritonavir debido a la posibilidad de arritmias cardiacas potencialmente mortales (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

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

A.N.M.A.T. FOLIO 574 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 es recomendado monitorear la toxicidad.

Inhibidores de CYP3A4

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

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

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.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de saquinavir potenciado con ritonavir

Se dispone de datos limitados, obtenidos de dos ensayos en los que se evaluaba, en 311 pacientes, 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) durante 48 semanas como mínimo. En la Tabla 8 se resumen las reacciones adversas en estos dos ensayos pivotales. La misma incluye también anomalías de laboratorio destacables que se han observado con saquinavir en cápsulas blandas en combinación con ritonavir (a las 48 semanas).

A.N.M.A.T. FOLIO 575 MESA DE ENTRADAS

Tabla 8. Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables, observadas en los ensayos MaxCmin1 y MaxCmin2 (Muy frecuentes (≥10 %); frecuentes (≥1 % a < 10 %)).

Sistema corporal **Frecuencia de la reacción**	**Reacciones adversas**	
	Grados 3 y 4	**Todos los grados**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes	Anemia	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Frecuentes	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes		Disminución de la libido, trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso		
Frecuentes		Parestesia, neuropatía periférica, vértigo, disgeusia, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes		Disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes		Diarrea, náuseas
Frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos	Vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor supraabdominal, estreñimiento, sequedad bucal, dispepsia, eructo, flatulencia, labios secos, heces blandas

MARGARITE

A.N.M.A.T. FOLIO 576 MESA DE ENTRADAS

Tabla 8. Incidencia de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables, observadas en los ensayos MaxCmin1 y MaxCmin2 (Muy frecuentes (≥10 %); frecuentes (≥1 % a < 10 %)). (Continuación).

Sistema corporal **Frecuencia de la reacción**	**Reacciones adversas**	
	Grados 3 y 4	**Todos los grados**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Frecuentes	Lipodistrofia adquirida	Lipodistrofia adquirida, alopecia, piel seca, eczema, lipoatrofia, prurito, sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes		Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Frecuentes	Fatiga	Astenia, fatiga, aumento del tejido graso, malestar
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes		Aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de colesterol en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de la lipoproteína de baja densidad, disminución en el recuento de plaquetas
Frecuentes		Aumento de amilasa en sangre, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, disminución de hemoglobina, disminución en el recuento de linfocitos, disminución en el recuento de células sanguíneas blancas

LUIS ALBERTO PRESTA

A.N.M.A.T. FOLIO 577 MESA DE ENTRADAS

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 (50mg/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, 2,5mg/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 > 40kg) en pacientes pediátricos entre 4 meses y 6 años de edad.

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

Adicionalmente, se proporcionan para exhaustividad las siguientes reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos con saquinavir no potenciado y no mencionadas en la Tabla anterior:

- *Trastornos del sistema nervioso*

  Hipoestesia, coordinación anormal y hemorragia intracraneal.

- *Trastornos psiquiátricos*

  Confusión, depresión, ansiedad, ideación suicida, insomnio y desórdenes en la líbido.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

  Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa, erupción farmacológica y reacciones cutáneas graves asociadas con las pruebas de función hepática.

- *Trastornos hepatobiliares*

  Ictericia, hipertensión portal y exacerbación de enfermedad hepática crónica con pruebas de función hepática elevadas Grado 4.

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

  Pirexia, ulceración mucosal y dolor de pecho.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

  Debilidad muscular y poliartritis.

LUIS ALBERTO CRESTA

ANDREA R. MARGARIDE

A.N.M.A.T. FOLIO 578 MESA DE ENTRADAS

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

  Anemia hemolítica y neutropenia.

- *Trastornos gastrointestinales*

  Ascitis, pancreatitis y obstrucción intestinal.

- *Exploraciones complementarias*

  Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, aumento y disminución de glucosa en sangre.

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

  Disminución del apetito.

- *Neoplasias benignas, malignas e no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*

  Papiloma cutáneo y leucemia mieloide aguda.

- *Trastornos renales y urinarios*

  Nefrolitiasis.

- *Trastornos vasculares*

  Vasoconstricción.

Experiencia poscomercialización

A continuación se resumen las reacciones adversas graves y no graves obtenidas de notificaciones espontáneas en la fase de comercialización (en las que saquinavir se usó como único inhibidor de la proteasa o en combinación con ritonavir), y no mencionadas anteriormente, para las cuales no se puede excluir una relación causal con saquinavir: Como estos datos se obtienen de notificaciones espontáneas, se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO

ANDREA R. MARGARIDE

A.N.M.A.T. FOLIO 579 MESA DE ENTRADAS

- *Trastornos del sistema inmunológico*

  Hipersensibilidad.

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

  - Diabetes mellitus o hiperglucemia, algunas veces asociada con cetoacidosis (*véase Precauciones y advertencias*).

  - Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado 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*).

- *Trastornos del sistema nervioso*

  Somnolencia, convulsiones.

- *Trastornos vasculares*

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

- *Trastornos hepatobiliares*

  Hepatitis.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

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

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA

A.N.M.A.T. FOLIO 580 MESA DE ENTRADAS

- *Trastornos renales y urinarios*

  Insuficiencia renal.

- *Trastornos oculares*

  Alteración visual.

- 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 (*véase Precauciones y advertencias*).

Sobredosificación

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

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. Gervasio A. Posadas: 4654-6648, 4658-7777.

Observaciones particulares

Período de validez

Cápsulas duras y comprimidos recubiertos: 36 meses.

Precauciones especiales de conservación

Cápsulas duras: Conservar entre 2° - 8° C en el envase original cerrado.

Cuando el paciente lo esté utilizando, puede conservarse a temperatura ambiente (≤25°C) durante un período máximo de 3 meses.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO

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

A.N.M.A.T. FOLIO 581 MESA DE ENTRADAS

Comprimidos recubiertos: Conservar a temperatura inferior a 30° C.

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

Comprimidos recubiertos 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 2012.
RI +CDS: 15.0C + EMA

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