



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° 5442

BUENOS AIRES, 16 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014.621-05-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita autorización para comercializar la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, para la especialidad medicinal denominada: PROTEOVIR / SAQUINAVIR MESILATO, certificado N° 49.175.

Que la presente solicitud se encuentra en los términos legales de la Ley 16.463 y los Decretos Nros 9763/64, Artículo 3° de la Disposición 1128/95 y Artículo 5° del Decreto N° 150/92 y sus modificatorios Nros 1890/92 y 177/93.

Que a fojas 339 consta el informe técnico de INAME.

Que a fojas 521 Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones de los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

**5442**

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, la cual se denominará: PROTEOVIR 500 / SAQUINAVIR MESILATO, certificado N° 49.175; que será elaborada en LABORATORIOS DONATO ZURLO & CIA S.R.L., VICROFER S.R.L. y ARGENPACK S.A. según detalles insertos en el anexo de modificaciones.

ARTICULO 2°.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 432 a 433, 458 a 459, 484 a 485 y prospectos de fojas 434 a 457, 460 a 483, 486 a 509 a desglosar de fojas 432 a 433 (rótulos) y de fojas 434 a 457 (prospectos).

ARTICULO 4°.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.175.

ARTICULO 5°.- Inscribanse la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

DISPOSICIÓN Nº

**5442**

ARTICULO 6º.- Regístrese; Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº: 1-0047-0000-014.621-05-1

DISPOSICION Nº:

m.b.

**5442**

  
**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....<sup>5442</sup>, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.175 la nueva forma farmacéutica solicitadas por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. para la especialidad medicinal denominada PROTEOVIR / SAQUINAVIR MESILATO; otorgada según Disposición N° 5948/00, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-010.619-99-2.

La siguiente información figura consignada para la forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial / Genérico: PROTEOVIR 500

Clasificación ATC: J05A

Vías de Administración: ORAL

Indicaciones: Saquinavir está indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el HIV-1. Saquinavir sólo debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales.

Concentración: Saquinavir Mesilato 572,00mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico: Saquinavir Mesilato 572,00mg.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Excipientes: Lactosa para compresión directa 30,0mg, Crospovidona 85,0mg, Almidón de maíz pregelatinizado 80,0mg, Polivinilpirrolidona K30 190,0mg, Estearato de magnesio 15,0mg, HPMC Methocel E5 LV 9,68mg, Polietilenglicol 8000 2,64mg, Talco 10,57mg, Dióxido de Titanio 2,11mg, Metilparabeno 0,13mg, Lactosa Micronizada 4,76mg, Laca rojón punzó 0,11mg.

Envase/s: Blister de PVC/aluminio.

Presentación: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500 comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500 comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de Conservación: Conservar a temperatura menor a 30° C

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador:

\* DONATO ZURLO & CIA S.R.L.

\* VICROFER S.R.L.

\* ARGENPACK S.A.

Proyecto de Rótulos de fojas 432 a 433, 458 a 459, 484 a 485 y prospectos de fojas 434 a 457, 460 a 483, 486 a 509 a desglosar de fojas 432 a 433 (rótulos) y de fojas 434 a 457 (prospectos) que forman parte de la presente disposición.



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 49.175.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. titular del Certificado de Autorización N° 49.175, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes.....1...6..SEP....2010

Expediente N° 1-0047-0000-014.621-05-1

DISPOSICION N°

m.b.

5442

*[Firma manuscrita]*  
**Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**

*[Firma manuscrita]*

## PROYECTO DE RÓTULO

**PROTEOVIR 500**  
**SAQUINAVIR 500 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Industria Argentina  
Vencimiento

Venta bajo receta archivada  
Lote

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Saquinavir mesilato	572,0 mg
Lactosa para compresión directa	30,0 mg
Crospovidona	85,0 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	80,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	190,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Lactosa micronizada	4,76 mg
Laca Rojo Punzó	0,11 mg
HPMC Methocel E5 LV	9,68 mg
Poliethylenglicol 8000	2,64 mg
Metilparabeno	0,13 mg
Dióxido de titanio	2,11 mg
Talco	10,57 mg

### POSOLOGIA

Ver prospecto interno

### CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura menor a 30° C.

### PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

### MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

### MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

### CERTIFICADO N°

**LABORATORIO RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal**  
**DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:

1



PROTEOVIR 500



5442

**LABORATORIOS DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L.**  
**LABORATORIOS VICROFER S.R.L.**  
**LABORATORIOS ARGENPACK S.A.**

Fecha de última revisión: ...../...../.....

**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodriguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada



5442

## PROYECTO DE PROSPECTO

### PROTEOVIR 500 SAQUINAVIR 500 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina  
Vencimiento

Venta bajo receta archivada  
Lote

#### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Saquinavir mesilato	572,0 mg
Lactosa para compresión directa	30,0 mg
Crospovidona	85,0 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	80,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	190,0 mg
Estearato de magnesio	15,0 mg
Lactosa micronizada	4,76 mg
Laca Rojo Punzó	0,11 mg
HPMC Methocel E5 LV	9,68 mg
Poliethylenglicol 8000	2,64 mg
Metilparabeno	0,13 mg
Dióxido de titanio	2,11 mg
Talco	10,57 mg

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral.  
Código ATC: J05A E01

#### INDICACIONES

Saquinavir está indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el HIV-1. Saquinavir sólo debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES

##### FARMACODINAMIA

##### *Mecanismo de acción*

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

##### *Actividad antiviral in vitro*

Saquinavir presenta actividad antiviral contra un panel de cepas de laboratorio y aislados clínicos del HIV-1 con valores característicos de la CE50 y CE90 dentro del rango de 1-10 nM y 5-50 nM respectivamente, sin diferencias aparentes entre



5442

los subtipos B y no-B. La correspondiente CE50 ajustada al suero (50 % suero humano) varió de 25-250 nM. Aislados clínicos del HIV-2 presentaron valores de la CE50 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 et al. 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 et al. (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 (1000/100 mg dos veces al día) en 138 pacientes naïve 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; ver Tabla 1). 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.

**Tabla 1 - 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 et al. (2007) Población naïve a SQV		RESIST 1 y 2 Población naïve/con experiencia a SQV	
	N=138	Cambio desde la basal del ARN del HIV-1 en plasma en las semanas 12-20	N=114	Cambio desde la basal del ARN del HIV-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 naïve y con experiencia en el tratamiento**

En el ensayo MaxCmin1, la seguridad y la eficacia de 1000/100 mg de saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir, dos veces al día, en combinación con 2 inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos (INTR) /inhibidores de la transcriptasa



Laboratorios  
RICHMOND

5462

reversa no nucleosídicos (INNTR) se comparó con 800/100 mg de indinavir/ritonavir, dos veces al día, más 2 INTR/INNTR 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 1000/100 mg de saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir, dos veces al día, más 2 INTR/INNTR se comparó con 400/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al día, más 2 INTR/INNTR 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 randomización, sin embargo 16 sujetos en el grupo saquinavir/ritonavir habían estado expuestos a saquinavir.

Tabla 2 - Características demográficas de MaxCmin1 y MaxCmin2 †

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r N=148	IDV/r N=158	SQV/r N=161	LPV/r N=163
Sexo Hombre	82 %	74 %	81 %	76 %
Raza (Blanca/Negra/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 %
Naïve a antirretrovirales (%)	28 %	22 %	31 %	34 %
Naïve a IPs (%)	41 %	38 %	48 %	48 %
Mediana de ARN del HIV-1 al inicio, log10 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, células/mm <sup>3</sup> (IQR)	272 (135-420)	280 (139-453)	241 (86-400)	239 (95-420)

† datos del informe del ensayo clínico.

Tabla 3 - Resultados a la semana 48 MaxCmin1 y MaxCmin2†

	MaxCmin1		MaxCmin2	
	SQV/r	IDV/r	SQV/r	LPV/r
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 <sup>3</sup> )	85	73	110	106

\* Para ambos ensayos: Para pacientes que entraron 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

5442

## FARMACOCINÉTICA

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

**-Absorción y biodisponibilidad en adultos:** En pacientes infectados por el HIV, saquinavir en combinación con ritonavir a dosis de 1000/100 mg, dos veces al día, suministra una exposición sistémica similar o mayor que la alcanzada con 1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces al día, durante un periodo de 24 horas (ver Tabla 4). La farmacocinética de saquinavir es estable durante tratamientos prolongados.

Tabla 4 - AUC, C<sub>máx</sub> y C<sub>min</sub> medias (%CV) de saquinavir en pacientes tras una dosificación múltiple de saquinavir, saquinavir en cápsulas blandas, saquinavir /ritonavir y saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir.

Tratamiento	N	AUCr (ng · h/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng · h/ml) †	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>min</sub> (ng/ml)
600 mg de saquinavir (cápsula dura) tres veces al día	10	866 (62)	2.598	197 (75)	75 (82)
1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas tres veces al día	31	7.249 (85)	21.747	2.181 (74)	216 (84)
1000 mg de saquinavir (comprimidos) dos veces al día más 100 mg de ritonavir dos veces al día* (condiciones de ayuno)	22	10.320 (2.530-30.327)	20.640	1509 (355-4.101)	313 (70-1.725) ††
1000 mg de saquinavir (comprimidos) dos veces al día más 100 mg de ritonavir dos veces al 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) ††

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

C<sub>min</sub> = la concentración plasmática observada al final del intervalo de dosificación

dos veces al día = dos veces al día

tres veces al día = tres veces al día

\* los resultados están en la media geométrica (min-máx) derivado de la pauta posológica tres veces al día o dos veces al día

†† valores de C<sub>min</sub>.

La media de la biodisponibilidad absoluta 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 saquinavir después de un desayuno pesado. Se piensa que la baja biodisponibilidad es debida a una combinación de una absorción incompleta y un amplio efecto primer paso. El pH gástrico ha mostrado ser solo un componente menor en el gran incremento de la biodisponibilidad vista cuando se administra con la comida. La biodisponibilidad absoluta de saquinavir coadministrado con ritonavir no se ha establecido en humanos.

5442

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

La eficacia del tratamiento en pacientes *naïve* se asocia a una  $C_{min}$  de aproximadamente 50 ng/ml y a un  $AUC_{0-24}$  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  $AUC_{0-24}$  de 20.000 ng·h/ml.

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

**Efecto de la comida:** En un estudio cruzado con 22 pacientes infectados por HIV tratados con saquinavir /ritonavir 1000 mg/100 mg dos veces al 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  $AUC_{0-12}$ ,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  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  $C_{min}$  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  $C_{min}$  de ritonavir (media geométrica de 245 frente a 348 ng/ml) fue más baja en estado de ayunas comparada con la postprandial. Saquinavir /ritonavir debe administrarse con o después de la comida.

**Distribución en adultos:** Saquinavir se reparte extensamente en los tejidos. Tras la administración de una dosis intravenosa de 12 mg de saquinavir, el volumen de distribución medio, en estado de equilibrio estacionario, fue de 700 l (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 saquinavir, tres veces al 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 di-hidroxilados. En un estudio de balance de masa usando 600 mg de  $^{14}C$ -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  $^{14}C$ -saquinavir a 4 sujetos, 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 tras la administración oral y la parte restante como metabolitos. Tras 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 aclaramiento 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).

### **Poblaciones especiales**

**Efecto del sexo tras el tratamiento con saquinavir /ritonavir:** Se observaron diferencias según el sexo en el estudio de bioequivalencia que comparaba saquinavir 500 mg comprimidos recubiertos con película con saquinavir 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 AUC y del 26 % de la  $C_{máx}$ ). No se dieron pruebas de que la edad y el peso corporal puedan explicar las diferencias entre ambos sexos en este estudio. Los datos limitados provenientes de ensayos clínicos controlados realizados con el régimen posológico aprobado no indican que existan diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombre y mujeres.

### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION**

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

#### **Adultos y adolescentes mayores de 16 años:**

*En combinación con ritonavir*

La dosis recomendada de saquinavir es de 1000 mg de saquinavir (2 comprimidos recubiertos con película de 500 mg), dos veces al día, con 100 mg de ritonavir, dos veces al día, en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Los comprimidos recubiertos con película de saquinavir se deben tragar enteros y tomarse al mismo tiempo que ritonavir, con o después de la comida (ver Farmacocinética).

#### **Insuficiencia renal y hepática:**

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática leve. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.

Saquinavir /ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática descompensada (ver Contraindicaciones y Advertencias).

#### **Niños menores de 16 años y adultos mayores de 60 años:**

La experiencia con saquinavir en niños menores de 16 años y adultos mayores de 60 años es limitada.

Tanto en niños como en adultos, saquinavir debe administrarse sólo en combinación con ritonavir.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Saquinavir/ritonavir está contraindicado en la enfermedad hepática descompensada (ver Advertencias)

Saquinavir /ritonavir no debe darse junto con otros medicamentos con los que pueda interactuar y dar lugar a efectos adversos potencialmente letales.

Entre los medicamentos que no deben administrarse junto con saquinavir / ritonavir se incluyen:

- Terfenadina, astemizol, pimozida, cisaprida, amiodarona, propafenona y flecainida (riesgo de arritmia cardíaca con amenaza para la vida),
- Midazolam administrado por vía oral (ver Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 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 rabdomiolisis) alcaloides del cornezuelo de centeno (por ej. ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, y metilergonovina) (riesgo de toxicidad aguda del cornezuelo de centeno),
- Rifampicina (riesgo de toxicidad hepatocelular grave) (ver secciones Advertencias, Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas).

5442

## ADVERTENCIAS

### **Consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia el tratamiento con saquinavir**

Saquinavir no puede tomarse como único inhibidor de la proteasa. Saquinavir debe administrarse únicamente en combinación con ritonavir (ver Posología/Dosificación-Modo de administración).

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

### **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.

### **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.

### **Anormalidades cardíacas amenazantes para la vida**

Datos preliminares sugieren la aparición de importantes efectos adversos cardíacos como prolongación de los intervalos QT y PR cuando se administra saquinavir junto con ritonavir (Ver Precauciones-Interacción con otras drogas u otras formas de interacción). Se recomienda a los pacientes consultar con su médico ante la aparición de los siguientes síntomas: mareos, desmayos o ritmos cardíacos anormales.

### **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.

5442

### **Lipodistrofia**

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes HIV. 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 IP y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (INTR). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, con factores relacionados con el fármaco, 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 (ver Reacciones adversas).

### **Osteonecrosis**

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por HIV y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado, 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 HIV 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.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacción con otras drogas u otras formas de interacción**

**-Ritonavir:** La dosis recomendada de saquinavir y ritonavir es de 1000 mg de saquinavir más 100 mg de ritonavir dos veces al 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. Asimismo, los datos recogidos a la fecha sugieren que, usados juntos, pueden ocasionar efectos adversos cardíacos importantes. Cuando saquinavir se usa junto con ritonavir puede suceder prolongación de los intervalos QT y PR en el electrocardiograma. La prolongación del intervalo QT puede conducir a torsades de pointes, que un ritmo cardíaco anormal. La prolongación del intervalo PR puede conducir también a un ritmo cardíaco anormal conocido como bloqueo cardíaco. Tanto con torsades de pointes como con bloqueo cardíaco los pacientes pueden experimentar mareos, desmayos, o ritmos cardíacos anormales. En algunos casos, las torsades de pointes pueden progresar a fibrilación ventricular que es amenazante para la vida. Los hallazgos preliminares sugieren que algunos pacientes que usan saquinavir con ritonavir pueden tener aumentado el riesgo de anomalías





5442

Laboratorios  
RICHMOND

cardiacas que desencadenan ritmos cardiacos irregulares. Por ejemplo, el riesgo de torsades de pointes puede aumentar en pacientes que además están utilizando medicamentos de los que ya se sabe que causan prolongación del intervalo QT. El riesgo también puede aumentar en pacientes que tienen antecedentes de prolongación de intervalo QT.

**-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 (ver Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Por tanto, no se recomienda la coadministración de saquinavir potenciado y tipranavir, coadministrados a su vez con bajas dosis de ritonavir.

**-Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** Se debe tener precaución si se utiliza saquinavir /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 (ver Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**-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 Saquinavir/ritonavir.

**-Glucocorticoides:** No se recomienda el uso concomitante de saquinavir potenciado y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

**-Efavirenz:** 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 monitorear 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 HIV (ver Precauciones - Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La mayoría de los estudios de interacción de fármacos con saquinavir realizados con saquinavir o con saquinavir en cápsulas blandas (Saquinavir) no potenciado han concluido. Un número limitado de estudios con saquinavir potenciado con ritonavir o saquinavir en cápsulas blandas, potenciado con ritonavir han concluido. 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 saquinavir /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). 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 (ver prospecto de Ritonavir).



Laboratorios  
RICHMOND

5442

Tabla 5 - Interacciones con otros medicamentos y recomendaciones posológicas

Medicamento por área terapéutica (dosis de saquinavir utilizada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones relativas a la coadministración
<b>Fármacos antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR)</b>		
- 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 AUC 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 1600/100 mg una vez al día)	↓ 30% AUC de saquinavir ↓ 25% C <sub>max</sub> de saquinavir ↔ C <sub>min</sub> de saquinavir	No es necesario realizar ajustes de dosis.
Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	↓ 1% AUC de saquinavir ↓ 7% C <sub>max</sub> de saquinavir ↔ C <sub>min</sub> de saquinavir	No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b>Inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR)</b>		
- Delavirdina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
- Delavirdina (saquinavir no potenciado)	- ↑ 348% AUC 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 sujetos 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 monitorear frecuentemente los cambios hepatocelulares.
Efavirenz 600 mg una vez al día (saquinavir/ritonavir 1600/200 mg una vez al día ó saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día ó saquinavir/ritonavir 1200/100 mg una vez al día)	↔ Saquinavir ↔ Efavirenz	No es necesario realizar ajustes de dosis.



5442

- Nevirapina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada	
- Nevirapina (saquinavir no potenciado)	- ↓ 24% AUC de saquinavir ↔ AUC de nevirapina	- No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b>Inhibidores de la proteasa del HIV (IP)</b>		
Atazanavir 300 mg una vez al día (saquinavir/ritonavir 1600/100 mg una vez al día)	↑ 60% AUC de saquinavir ↑ 42% C <sub>max</sub> de saquinavir ↑ 41% AUC de ritonavir ↑ 34% C <sub>max</sub> de ritonavir ↔ Atazanavir No existen datos clínicos de la combinación de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día y atazanavir.	
Fosamprenavir 700 mg dos veces al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	↓ 15% AUC de saquinavir ↓ 9% C <sub>max</sub> de saquinavir ↓ 24% C <sub>min</sub> de saquinavir (se mantuvo por encima del límite fijado para alcanzar eficacia terapéutica.)	No es necesario realizar ajustes de dosis de saquinavir /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 tres veces al día (saquinavir 600-1200 mg dosis única)	- ↑ 4,6-7,2 veces AUC 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 dos veces al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día en combinación con 2 ó 3 INTR)	↔ Saquinavir ↓ Ritonavir (su eficacia como potenciador no se modificó). ↔ Lopinavir (comparado con el uso previo de lopinavir no potenciado)	No es necesario realizar ajustes de dosis.
- Nelfinavir 1250 mg dos veces al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	- ↑ 13% AUC de saquinavir (CI 90%: ↓27 - ↑ 74) ↑ 9% C <sub>max</sub> de saquinavir (CI 90%: ↓27 - ↑ 61) ↓ 6% AUC de nelfinavir (CI 90%: ↓28 - ↑ 22) ↓ 5% C <sub>max</sub> de nelfinavir (CI 90%: ↓23 - ↑ 16)	- No es necesario realizar ajustes de dosis.
- Nelfinavir 750 mg tres veces al día (saquinavir no potenciado 1200 mg tres veces al día)	- ↑ 392% AUC de saquinavir ↑ 179% C <sub>max</sub> de saquinavir ↑ 18% AUC de nelfinavir ↔ C <sub>max</sub> de nelfinavir	- La cuádruple terapia, en la que se incluye saquinavir en cápsulas blandas y nelfinavir además de dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa, proporcionó una mayor duración de la respuesta (prolongación del tiempo hasta la recaída virológica) que la triple terapia con un único inhibidor de la



5442

		proteasa. La administración conjunta de nelfinavir y saquinavir en cápsulas blandas produjo un aumento moderado de la incidencia de diarrea.
Ritonavir 100 mg dos veces al día (saquinavir 1000 mg dos veces al día)	↑ Saquinavir ↔ Ritonavir En pacientes infectados por el HIV, saquinavir o saquinavir en cápsulas blandas en combinación con ritonavir a dosis de 1000/100 mg, dos veces al día, proporciona una exposición sistémica de saquinavir similar o superior a la alcanzada con 1200 mg de saquinavir en cápsulas blandas, tres veces al día, durante un periodo de 24 horas (ver Farmacocinética).	Esta es la combinación posológica autorizada. No es necesario realizar ajustes de dosis.
Tipranavir/ritonavir (saquinavir/ritonavir)	↓ 78% C <sub>min</sub> de saquinavir Adultos HIV 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 el monitoreo de los niveles plasmáticos de saquinavir.
<b>Inhibidor de la fusión del HIV</b>		
Enfuvirtida (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	↔ Saquinavir ↔ Enfuvirtida No se han observado interacciones clínicamente significativas.	No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b>Otros medicamentos Antiarrítmicos</b>		
Bepridil Lidocaína (sistémica) Quinidina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de bepridil, lidocaína sistémica o quinidina pueden aumentar cuando se administran junto con saquinavir /ritonavir.	Se recomienda precaución y, si es posible, la monitoreo de la concentración terapéutica.
Amiodarona Flecainida Propafenona (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de amiodarona, flecainida o propafenona pueden aumentar cuando se administran junto con saquinavir /ritonavir.	Contraindicadas en combinación con saquinavir /ritonavir debido al riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver Contraindicaciones).
<b>Anticoagulantes</b>		
Warfarina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas.	Se recomienda monitorear el INR (razón internacional normalizada).
<b>Anticonvulsivantes</b>		
- Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido estudiada.	

544

- Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina (saquinavir no potenciado)	- Estos medicamentos inducirán al CYP3A4 y, por lo tanto, pueden disminuir las concentraciones de saquinavir.	
<b>Antidepresivos</b>		
Antidepresivos tricíclicos (ej. amitriptilina, imipramina) (saquinavir/ritonavir)	Saquinavir /ritonavir pueden aumentar las concentraciones de los antidepresivos tricíclicos.	Se recomienda monitorear la concentración terapéutica.
- Nefazodona (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
- Nefazodona (saquinavir no potenciado)	- Nefazodona inhibe al CYP3A4. Las concentraciones de saquinavir pueden aumentar.	- Se recomienda monitorear la toxicidad de saquinavir.
<b>Antihistamínicos</b>		
Terfenadina Astemizol (saquinavir/ritonavir)	↑ AUC 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 (ver Contraindicaciones).
<b>Antiinfecciosos</b>		
- Claritromicina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
- Claritromicina 500 mg dos veces al día (saquinavir no potenciado 1200 mg tres veces al día)	- ↑ 177 % AUC de saquinavir ↑ 187 % C <sub>máx</sub> de saquinavir ↑ 40 % AUC de claritromicina ↑ 40 % C <sub>máx</sub> de claritromicina	- No es necesario realizar ajustes de dosis cuando los dos medicamentos se coadministran a las dosis estudiadas durante un tiempo limitado.
- Eritromicina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
- Eritromicina 250 mg cuatro veces al día (saquinavir no potenciado 1200 mg tres veces al día)	- ↑ 99 % AUC de saquinavir ↑ 106 % C <sub>máx</sub> de saquinavir	- No es necesario realizar ajustes de dosis.
- Antibióticos estreptograminas (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
- Antibióticos estreptograminas (saquinavir no potenciado)	- Las estreptograminas tales como quinupristina/dalfopristina inhiben al CYP3A4. Las concentraciones de saquinavir pueden aumentar.	- Se recomienda monitorear la toxicidad de saquinavir.
<b>Antifúngicos</b>		
Ketoconazol 200 mg una vez al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	↔ AUC de saquinavir ↔ C <sub>máx</sub> de saquinavir ↔ AUC de ritonavir ↔ C <sub>máx</sub> de ritonavir ↑ 168% AUC de ketoconazol (CI 90%: 146%-193%) ↑ 45% C <sub>máx</sub> de ketoconazol (CI 90%: 32%-59%)	No es necesario realizar ajustes de dosis cuando saquinavir/ritonavir se combina con ≤ 200 mg/día de ketoconazol. No se recomiendan altas dosis de ketoconazol (> 200 mg/día).
- Itraconazol (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /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 monitorear la toxicidad de saquinavir.



Laboratorios  
RICHMOND

5442

Fluconazol/miconazol (saquinavir/ritonavir)	La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina 600 mg una vez al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al 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, tras la coadministración durante un intervalo de 1 a 5 días.	La rifampicina está contraindicada en combinación con saquinavir /ritonavir (ver Contraindicaciones).
Rifabutin (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	La interacción con saquinavir/ritonavir 1000/100 mg no ha sido evaluada.	Se recomienda reducir la dosis de rifabutin a 150 mg cada tres días basada en la experiencia con inhibidores de la proteasa potenciados con dosis bajas de ritonavir. Los pacientes que reciben rifabutin con saquinavir /ritonavir deben monitorearse estrechamente por si se produce un aumento en los resultados de las pruebas de función hepática y por si apareciesen acontecimientos adversos asociados al tratamiento con rifabutin. Podría ser necesaria una mayor reducción de la dosis de rifabutin. Se recomienda monitorear la concentración terapéutica de saquinavir.
<b>Benzodiazepinas</b>		
Midazolam 7,5 mg dosis única (oral) (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	<p>↑ 12,4 veces AUC de midazolam</p> <p>↑ 4,3 veces C<sub>máx</sub> de midazolam</p> <p>↑ de 4,7 h a 14,9 h t<sub>1/2</sub> de midazolam</p> <p>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.</p>	<p>La coadministración de saquinavir /ritonavir con midazolam administrado por vía oral está contraindicada (ver Contraindicaciones). La administración de saquinavir y midazolam por vía parenteral debe utilizarse con precaución.</p> <p>Si se coadministra saquinavir con midazolam parenteral, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos o lugar similar que asegure un monitoreo clínico estrecho y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse el ajuste de</p>



472

		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 saquinavir /ritonavir.	Se recomienda un estrecho monitoreo 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 saquinavir /ritonavir.	Contraindicado en combinación con saquinavir /ritonavir debido al riesgo potencial de sedación prolongada o aumentada y de depresión respiratoria (ver Contraindicaciones).
<b>Bloqueantes de los canales de calcio</b>		
Felodipino, nifedipino, nicardipino, diltiazem, nimodipino, verapamilo, amlodipino, nisoldipino, isradipino(saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administren junto con saquinavir /ritonavir.	Se recomienda precaución y monitoreo clínico de los pacientes.
<b>Corticosteroides</b>		
- Dexametasona (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /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.
Propionato de fluticasona 50 µg cuatro veces al día, intranasal (ritonavir 100 mg dos veces al día)	↑ Propionato de fluticasona ↓ 86% Cortisol intrínseco (CI 90%: 82%-89%) Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal en pacientes a los que se les ha administrado conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal; pudiendo también ocurrir con otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A, como budesonida. Se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.	No se recomienda la administración concomitante de saquinavir potenciado y propionato de fluticasona y otros corticosteroides metabolizados a través de la vía del citocromo P450 3A (ej. budesonida), salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticosteroides (ver 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 periodo de tiempo.
<b>Medicamentos que son sustratos de la glicoproteína-P</b>		
<b>Glucósidos digitálicos</b>		
Digoxina 0,5 mg dosis única (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	<p>↑ 49% AUC<sub>0-72</sub> de digoxina</p> <p>↑ 27% C<sub>max</sub> de digoxina</p> <p>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.</p>	Se debe tener precaución cuando se coadministran saquinavir /ritonavir y digoxina. Se debe monitorear la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, se debe considerar una reducción de la dosis de digoxina.
<b>Antagonista del receptor-H2 de la histamina</b>		
- Ranitidina (saquinavir/ritonavir)	- La interacción entre saquinavir /ritonavir y ranitidina no ha sido evaluada.	
- Ranitidina (saquinavir no potenciado)	- ↑ 67 % AUC de saquinavir	- No se considera que este aumento sea clínicamente relevante. No se recomienda el ajuste de dosis de saquinavir.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</b>		
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 estrecho monitoreo.
Simvastatina Lovastatina (saquinavir/ritonavir)	<p>↑↑ Simvastatina</p> <p>↑↑ Lovastatina</p> <p>Las concentraciones plasmáticas son altamente dependientes del metabolismo del CYP3A4.</p>	El aumento de las concentraciones de simvastatina y lovastatina se ha asociado con rabdomiolisis. Estos medicamentos están contraindicados para su uso con saquinavir /ritonavir (ver Contraindicaciones).
Atorvastatina (saquinavir/ritonavir)	El metabolismo de atorvastatina es menos dependiente del CYP3A4.	Cuando se utiliza con saquinavir /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 creatinquinasa plasmática).
<b>Inmunosupresores</b>		
Ciclosporina Tacrolimus Rapamicina (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de estos medicamentos aumentan cuando se administran junto con saquinavir /ritonavir.	Es necesario realizar un monitoreo del fármaco inmunosupresor cuando se administre junto con

5442





Laboratorios  
RICHMOND

5442

		saquinavir /ritonavir.
<b>Analgésicos narcóticos</b>		
Metadona 60-120 mg una vez al día (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	↓ 19 % AUC de metadona (CI 90 %: de 9 % a 29 %) Ninguno de los 12 pacientes experimentó síndrome de abstinencia.	No es necesario realizar ajustes de dosis.
<b>Neurolépticos</b>		
Pimozida (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de pimozida pueden aumentar cuando se coadministra con saquinavir /ritonavir.	Saquinavir /ritonavir está contraindicado en combinación con pimozida debido al riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales (ver Contraindicaciones).
<b>Anticonceptivos orales</b>		
Etinil estradiol (saquinavir/ritonavir)	La concentración de etinil estradiol puede disminuir cuando se administre junto con saquinavir /ritonavir.	Deben utilizarse medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos orales estrogénicos.
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5)</b>		
- Sildenafil (saquinavir/ritonavir)	- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.	
- Sildenafil 100 mg (dosis única) (saquinavir no potenciado 1200 mg tres veces al día)	- ↔ Saquinavir ↑ 140 % C <sub>máx</sub> de sildenafil ↑ 210 % AUC de sildenafil - El sildenafil es un sustrato del CYP3A4.	- Cuando se administre al mismo tiempo que saquinavir /ritonavir, el sildenafil debe utilizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 25 mg cada 48 horas, aumentando el monitoreo de los acontecimientos adversos.
Vardenafil (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de vardenafil pueden aumentar cuando se administre junto con saquinavir /ritonavir.	Cuando se administre al mismo tiempo que saquinavir /ritonavir, el vardenafil debe utilizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas, aumentando la monitoreo de los acontecimientos adversos.
Tadalafilo (saquinavir/ritonavir)	Las concentraciones de tadalafilo pueden aumentar cuando se administre junto con saquinavir /ritonavir.	Cuando se administre al mismo tiempo que saquinavir /ritonavir, el tadalafilo debe utilizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg cada 72 horas, aumentando la monitoreo de los acontecimientos adversos.
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
Omeprazol 40 mg una vez al	↑ 82% AUC de saquinavir	Se recomienda monitorear la

544

<p>dia (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)</p>	<p>(CI 90 %: 44-131 %) ↑ 75% C<sub>máx</sub> de saquinavir (CI 90 %: 38-123 %) ↔ Ritonavir</p>	<p>toxicidad potencial de saquinavir.</p>
<p>Otros inhibidores de la bomba de protones (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)</p>	<p>No hay datos disponibles de la administración concomitante de saquinavir /ritonavir con otros inhibidores de la bomba de protones.</p>	<p>Si omeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones se administra junto con saquinavir /ritonavir, se recomienda monitorear la toxicidad potencial de saquinavir.</p>
<b>Otros</b>		
<p>Alcaloides del cornezuelo de centeno (ej. ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (saquinavir/ritonavir)</p>	<p>Saquinavir /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.</p>	<p>El uso concomitante de saquinavir /ritonavir y los alcaloides del cornezuelo de centeno está contraindicado (ver Contraindicaciones).</p>
<p>- Jugo de pomelo (saquinavir/ritonavir)</p>	<p>- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.</p>	
<p>- Jugo de pomelo (dosis única) (saquinavir no potenciado)</p>	<p>- ↑ 50% de saquinavir (jugo de pomelo de concentración normal) - ↑ 100% de saquinavir (jugo de pomelo de concentración doble)</p>	<p>- No se cree que este aumento sea clínicamente relevante. No se requiere ajustar la dosis.</p>
<p>- Cápsulas de ajo (saquinavir/ritonavir)</p>	<p>- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.</p>	
<p>- Cápsulas de ajo (dosis diaria aproximada equivalente a dos dientes de ajo de 4 g) (saquinavir no potenciado 1200 mg tres veces al día)</p>	<p>- ↓ 51 % AUC de saquinavir ↓ 49 % C<sub>valle</sub> de saquinavir (en las 8 horas posteriores a la dosis) ↓ 54 % C<sub>máx</sub> de saquinavir</p>	<p>- 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.</p>
<p>- Hierba de San Juan (saquinavir/ritonavir)</p>	<p>- La interacción con saquinavir /ritonavir no ha sido evaluada.</p>	
<p>- Hierba de San Juan (saquinavir no potenciado)</p>	<p>- Los niveles plasmáticos de saquinavir pueden reducirse por el uso concomitante de preparaciones a base de hierbas que contienen Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto es debido a que la Hierba de San Juan produce la inducción de enzimas que metabolizan medicamentos y/o de proteínas transportadoras.</p>	<p>- Las preparaciones a base de hierbas que contienen Hierba de San Juan no se deben usar concomitantemente con saquinavir. Si un paciente está tomando Hierba de San Juan, se debe interrumpir la Hierba de San Juan, comprobar los niveles virales y si es posible los niveles de saquinavir. Los niveles de saquinavir pueden aumentar al interrumpir la administración del Hierba de San Juan y puede ser necesario ajustar la dosis de</p>



Laboratorios  
RICHMOND

5442

		saquinavir. El efecto inductor de la Hierba de San Juan puede permanecer durante al menos 2 semanas después de suspender el tratamiento.
<b>Otras interacciones potenciales</b>		
<b>Medicamentos que son sustratos del CYP3A4</b>		
ej. dapsona, disopiramida, quinina, fentanilo y alfentanilo (saquinavir no potenciado)	Aunque no se han realizado estudios específicos, la administración concomitante de saquinavir /ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por la vía del CYP3A4 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.	Se debe tener precaución cuando se administren estas combinaciones.
<b>Medicamentos que reducen el tiempo del tránsito gastrointestinal</b>		
Metoclopramida	Se desconoce si los medicamentos que reducen el tiempo de tránsito gastrointestinal pudieran dar lugar a concentraciones plasmáticas más bajas de saquinavir.	

**Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

**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 período de 96 a 104 semanas a ratas y ratones no ha mostrado evidencia de la existencia de actividad carcinogénica. Las exposiciones plasmáticas (valores de AUC) en ratas (dosis máxima 1000 mg/kg/día) y en ratones (dosis máxima de 2500 mg/kg/día) fueron inferiores a las exposiciones plasmáticas esperadas obtenidas en humanos a la dosis clínica recomendada de saquinavir potenciado con ritonavir.

**Trastornos de la fertilidad:** La fertilidad y el desarrollo peri-y postnatal no se vieron afectados ni se observaron efectos embriotóxicos / teratogénicos en ratas o conejos a exposiciones plasmáticas inferiores a las alcanzadas en humanos a la dosis clínica recomendada de saquinavir 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).

**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 postnatal. La experiencia clínica en mujeres embarazadas es limitada: en raras ocasiones se han notificado malformaciones congénitas, defectos de nacimiento y otros trastornos (sin



Laboratorios  
RICHMOND

PROTEOVIR 500



5442

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.

#### **Lactancia**

No hay datos 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 HIV no comiencen la lactancia bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del HIV.

#### **Empleo en pediatría**

La experiencia con saquinavir en niños menores de 16 años es limitada. Saquinavir sólo debe administrarse en combinación con ritonavir.

#### **Empleo en geriatría**

La experiencia con saquinavir en adultos mayores de 60 años es limitada. Saquinavir sólo debe administrarse en combinación con ritonavir.

#### **Empleo en insuficiencia renal**

El aclaramiento 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.

#### **Empleo en insuficiencia hepática**

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. Saquinavir /ritonavir está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada (ver Contraindicaciones) Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consulte también los prospectos correspondientes 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

A la dosis recomendada, no es necesario un ajuste inicial de la posología en los casos de alteración hepática leve. El uso de saquinavir en combinación con ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada no ha sido estudiado. En ausencia de tales estudios, se recomienda precaución ya que los niveles de saquinavir y/o los niveles de los enzimas hepáticos pueden aumentar.

En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis y otras anomalías hepáticas subyacentes se han notificado casos de exacerbación de la insuficiencia hepática crónica, incluyendo hipertensión portal.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de saquinavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es reducida. Se han notificado casos de vértigo y fatiga durante el tratamiento con



Laboratorios  
RICHMOND

5442

saquinavir. No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

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

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 médicos deben consultar los prospectos respectivos.

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 (1000 mg, dos veces al día) usado en combinación con dosis bajas de ritonavir (100 mg, dos veces al día) durante 48 semanas como mínimo. En la Tabla siguiente se resumen las reacciones adversas en estos dos ensayos pivot. La lista 6 incluye también anomalías de laboratorio destacables que se han observado con saquinavir en cápsulas blandas en combinación con ritonavir (a las 48 semanas).

Tabla 6 - Incidencias de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio destacables observadas en los ensayos MaxCmin1 y MaxCmin2 (Muy frecuentes (≥ 10 %); frecuentes (≥ 1 % a < 10 %))

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

		heces blandas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Frecuentes	Lipodistrofia adquirida	Lipodistrofia adquirida, alopecia, piel seca, eczema, lipoatrofia, prurito, sarpullido.
<i>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Frecuentes		Espasmos musculares
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Frecuentes	Fatiga	Astenia, fatiga, aumento del tejido graso, malestar
<i>Exploraciones complementarias</i>		
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

**Datos de vigilancia postmarketing**

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 en el Reacciones adversas, 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.

- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
  - Diabetes mellitus o hiperglucemia, algunas veces asociada con cetoacidosis
  - Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por HIV, 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 (ver 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 (ver Advertencias).
- Trastornos hepato biliares: Hepatitis.
- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo: Se han notificado casos de aumento de la CPK, mialgia, miositis y raramente rabdomiolisis 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 HIV o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver Advertencias).

- Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.
- Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por el HIV con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver 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 monitoreo 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 próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) - 4962-2247 ó (011) - 4962-6666
- Hospital Dr. Gervasio A. Posadas (011) 4654-6648 / 7777

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a una temperatura menor a 30° C.

### **PRESENTACIONES**

Proteovir 500 se presenta en envases de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 250, 300, 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

### **MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Capital Federal (C1427CIU)  
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

25

PROTEOVIR 500



5442

Laboratorios  
RICHMOND

Elaborado en:  
LABORATORIOS DONATO ZURLO & CÍA. S.R.L.  
LABORATORIOS VICROFER S.R.L.  
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.

Fecha de última revisión: ...../...../.....