

mesilato de saquinavir

Agente antiviral

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Invirase®

Nome genérico: mesilato de saquinavir

Formas farmacêuticas, via de administração e apresentações:

Cápsulas gelatinosas duras de 200 mg. Uso oral. Caixa com 270 cápsulas.

USO ADULTO

Composição

Invirase® 200 mg

Princípio ativo: mesilato de saquinavir.

Cada cápsula contém 228,7 mg de mesilato de saquinavir equivalente a 200 mg de saquinavir.

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, polividona, amidoglicolato de sódio, talco e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Invirase® é um medicamento que atua contra os vírus da AIDS (vírus HIV). Ele tem atividade bloqueando a enzima viral protease. Essa atividade é temporária e por isso **Invirase®** deve apenas ser administrado com reforço de ritonavir e combinado com outros medicamentos antivirais. O mesilato de saquinavir, em associação com outros antivirais, diminui a quantidade de vírus no organismo, mas não cura a infecção pelo HIV.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Invirase® é indicado para o tratamento de pacientes adultos infectados pelo vírus da AIDS, sempre reforçado com o ritonavir e em combinação com outros medicamentos antivirais.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Invirase® reforçado com ritonavir é contra-indicado em pacientes com alergia (hipersensibilidade) ao mesilato de saquinavir, ao ritonavir ou a qualquer dos componentes presentes nas cápsulas de **Invirase®**.

Invirase® reforçado com ritonavir não deve ser administrado juntamente com outras substâncias com as quais possa interagir e resultar em aumento dos efeitos colaterais com risco de vida. Entre essas substâncias estão alguns medicamentos para tratar arritmias cardíacas, antialérgicos, medicamentos para tratar doenças gastrintestinais, para reduzir o colesterol, para tratar doenças

do sistema nervoso e para tratar tuberculose. Informe ao seu médico se estiver tomando algum medicamento. O seu médico saberá identificar quais são os medicamentos que não podem ser utilizados juntamente com **Invirase®**.

Invirase® reforçado com ritonavir é contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Advertências

- **Invirase®** deve ser administrado em combinação com ritonavir.

- **Invirase®** não cura a infecção pelo vírus HIV definitivamente e por isso os indivíduos infectados poderão continuar a apresentar as doenças associadas com a infecção pelo HIV avançada, incluindo infecções oportunistas, que são infecções que atingem indivíduos debilitados.

- O tratamento com **Invirase®** pode causar reações adversas e além disso, os indivíduos podem apresentar efeitos indesejáveis decorrentes da administração concomitante de outros medicamentos.

Precauções

Existem determinadas situações em que é necessário tomar algumas precauções durante o tratamento com **Invirase®**. Entre elas estão doenças graves do fígado e rins, e alterações do metabolismo. Seu médico saberá como lidar com essas doenças e tomar as devidas precauções. Em pessoas portadoras de hemofilia pode ocorrer aumento de sangramento durante o tratamento com **Invirase®**.

Interações medicamentosas e outras interações

A interação entre **Invirase®** e outros medicamentos foi estudada para vários deles. Assim há casos em que a atividade do **Invirase®** ou dos outros medicamentos administrados concomitantemente pode ser diminuída ou então pode ser aumentada a ponto de aparecerem seus efeitos tóxicos.

Entre os medicamentos que apresentam interação com **Invirase®** estão alguns antivirais, medicamentos para doenças cardíacas e hipertensão arterial, medicamentos para reduzir o colesterol, alguns antidepressivos e tranqüilizantes, imunossupressores e outros.

A ação dos anticoncepcionais orais contendo etinilestradiol pode ser diminuída e por isso são recomendadas medidas contraceptivas alternativas ou adicionais.

Preparações de ervas contendo erva de São João (*hypericum perforatum*) e cápsulas de alho não devem ser utilizadas durante o tratamento com **Invirase®** não reforçado pelo ritonavir devido ao risco de redução dos efeitos clínicos do **Invirase®**.

Seu médico está familiarizado com essas interações e saberá orientá-lo apropriadamente com relação a possíveis alterações das doses ou condições em que se deve prestar atenção aos efeitos indesejáveis.

Gravidez e lactação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A avaliação de estudos experimentais em animais não indica efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação ao desenvolvimento embrionário, à evolução da gestação e ao desenvolvimento peri e pós-natal. A experiência clínica em mulheres durante a gestação é limitada. O saquinavir deve ser utilizado durante a gestação apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

O aleitamento deve ser descontinuado antes da administração do **Invirase®**. Os especialistas em saúde recomendam que mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos em nenhuma circunstância para evitar a transmissão do HIV.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com **Invirase®**. Não há evidências de que o medicamento possa alterar a habilidade de dirigir ou operar máquinas, porém o perfil de eventos adversos do **Invirase®** deve ser levado em consideração (Vide item *Reações adversas a medicamentos*).

Não há dados suficientes sobre o uso de Invirase® em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade.

Informe ao médico ou ao profissional de saúde que o acompanha, o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou ao profissional de saúde que o acompanha se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Aspecto físico:

Invirase® 200 mg: cápsula constituída por um corpo marrom claro, opaco e por uma tampa verde opaco.

Modo de usar:

Invirase® deve ser ingerido logo após as refeições, no máximo até 2 horas após uma refeição.

Doses:

Invirase® deve apenas ser administrado em combinação com ritonavir.

O esquema de doses recomendado é o seguinte:

Invirase® 1000 mg (5 cápsulas de 200 mg) duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia.

O ritonavir deve ser administrado juntamente com **Invirase®**, ambos dentro de 2 horas após uma refeição.

Duração do tratamento:

Invirase® é medicamento de uso contínuo. A duração do tratamento deverá ser individualizada conforme orientação médica.

Via de administração: oral.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

As reações indesejáveis mais comuns com o uso de **Invirase®** são diarreia, desconforto abdominal e náuseas. Outras reações que podem aparecer são: erupções na pele, coceira, cefaléia, alterações de sensibilidade das extremidades, tontura, ulceração da mucosa da boca, vômitos, dor abdominal, flatulência, fadiga, astenia, febre, dor muscular entre outras. Se aparecerem reações indesejáveis, informe ao seu médico.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Foram relatados poucos casos de superdose com **Invirase®**. Em caso de superdose o médico deve ser procurado para que o tratamento adequado seja instituído.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Invirase® cápsulas deve ser armazenado em seu frasco original fechado. Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: A protease do HIV é encarregada da clivagem específica das proteínas precursoras do vírus nas células infectadas, o que é um passo essencial na criação de partículas virais infecciosas completamente formadas. Estas proteínas precursoras virais contêm um sítio específico de clivagem que é reconhecido unicamente pelo HIV e pelas proteases virais intimamente relacionadas. Saquinavir tem sido designado como uma estrutura mimética peptídico-*like* de tais sítios de clivagem. Como resultado, saquinavir fixa-se intimamente dentro dos sítios ativos da protease do HIV-1 e HIV-2, comportando-se *in vitro* como um inibidor seletivo e reversível, com aproximadamente 50.000 vezes menos afinidade pelas proteases humanas.

Atividade antiviral *in vitro*:

Saquinavir é ativo em linhagens linfoblastóides e monocíticas e em culturas primárias de linfócitos e monócitos infectados com cepas de HIV-1 laboratoriais ou isoladas clinicamente, tipicamente demonstrando valores antivirais de IC₅₀ e IC₉₀ na variação de 1-10 nM e 5-50 nM, respectivamente, dependendo do tipo de célula e isolado virótico nas muitas células infectadas. Em comum com outro inibidor de protease, saquinavir liga-se extensivamente à proteínas plasmáticas, e sua potência antiviral *in vitro* é acentuadamente atenuada na presença de soro humano ou seus constituintes protéicos. Adição de 50% de soro humano, ou ácido 1-alfa glicoproteico (1 mg/mL) para a cultura de células resultou em reduções de 25 vezes e 14 vezes, respectivamente, na atividade contra tipos selvagens de HIV, assim como reduções de 33 vezes e 7 vezes, respectivamente, na atividade contra linhagens mutantes de HIV. Experiências com culturas de células mostram que o saquinavir produz um efeito antiviral adicional ou sinérgico contra HIV-1 em combinação dupla ou tripla com vários inibidores da transcriptase reversa (incluindo zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina, estavudina e

nevirapina) sem aumentar a citotoxicidade e apresenta sinergismo evidente em combinação dupla com lopinavir (duplo reforço ou duplo “booster”).

Potencial para resistência e resistência cruzada com saquinavir:

Existem duas mutações primárias de proteases – L90M e G48V – associadas à resistência ao saquinavir não reforçado. As mutações G48V e L90M dão modestas reduções (tipicamente menor que 10 vezes) na suscetibilidade ao saquinavir avaliado *in vitro*.

Seleção da resistência viral durante terapia de saquinavir reforçado:

No estudo Staccato, 272 pacientes virgens de anti-retroviral, recebendo terapia reforçada com **Invirase®** (saquinavir/r 1600/100 mg qd não foram detectadas mutações primárias de IPs, no vírus isolado de nove pacientes que experimentaram falha virológica. Foram detectadas substituições menores de proteases/polimorfismo natural em dois pacientes (um paciente com falta de amostra na linha de base) experimentando falha virológica (M361 e L10I, respectivamente).

No estudo FOCUS, 154 pacientes virgens de anti-retroviral receberam efavirenz ou saquinavir/r cápsula mole (1600/100 mg qd) em conjunto com dois NRTIs. As análises da resistência dos isolados de dez pacientes do braço saquinavir/r com falha virológica (rebote viral > 1.000 cópias/mL em duas ocasiões durante as semanas 12-24) não revelaram maiores mutações de resistência à IP; um paciente na semana 12 mostrou duas mutações menores, V77I e N88D, resultando em níveis intermediários de resistência para nelfinavir.

No MaxCmin1 e MaxCmin2, estudos de 309 pacientes virgens de antiretrovirais, virgens de IPs e experimentados, com isolados de 41 pacientes tratados com saquinavir/r 1000/100 mg proposto para ≥ 12 semanas com rebote viral quantificada (≥ 200 cópias/mL) e linha de base da amostra combinada (ou sem linha de base da amostra se virgem de IP) fizeram testes de sequenciamento de gene da protease. Este teste revelou um aumento na prevalência de mutações primárias (nos códons 30, 46, 48, 50, 82, 84 e 90) de 27% (11/41) na linha de base para 32% (13/41) em pacientes com terapia reforçada de saquinavir. Novas mutações primárias de IPs (predominantemente nos códons 84, 90 ou 46) foram observados em 2/19 dos pacientes de virgens de IP e 5/22 dos pacientes de experimentados com IP. O risco de desenvolvimento de uma nova mutação primária durante o tratamento com saquinavir reforçado com ritonavir foi positivamente correlacionado com o número de mutações primárias de IP presentes na linha de base. Em 17% (7/41) de todos os pacientes, mutações do saquinavir (mutações nos códons 10, 48, 54, 71, 73, 77, 82, 84 ou 90), se manifestaram na terapia com saquinavir reforçado (predominantemente nos códons 84, 10, 90 ou 71).

Atividade antiviral do saquinavir reforçado em pacientes com falha na terapia da inibição da protease:

Em um estudo com 139 pacientes, experimentados de IPs, e experimentando falha virológica, a resposta virológica subsequente ao tratamento com cápsulas moles de saquinavir/r 1000/100 mg duas vezes ao dia nas semanas 12, 24 e 48 foi dependente do mínimo de cinco mutações de resistência a IPs na linha de base. De todos os pacientes, 80 % com resistência ≤ 5 mutações de IP atingiram resposta virológica (< 50 cópias/mL ou > 1 vez Log_{10} redução no RNA do HIV na semana 24) com terapia de saquinavir reforçado, comparado com 29 % de pacientes que tiveram > 5 mutações.

Em uma análise retrospectiva de 138 pacientes experimentados com IPs recebendo um regime bid de saquinavir/r 1000/100 mg, as seguintes novas linhas de base de mutações de IPs foram detectadas em mais de 5 % dos pacientes e também foram identificadas as mais fortes reduções associadas à resposta virológica: 10F/I/M/R/V, 15^a/V, 20I/M/R/T, 24I, 62V, 73S/T, 82^a/F/S/T, 84V e 90M. Entre esses pacientes experimentados de IPs, foi prevista uma significativa redução da resposta virológica para terapia de saquinavir reforçado, por isolados que tinham pelo menos três a quatro das nove mutações nos resultados de resistência.

Em um estudo clínico de 32 indivíduos pré-tratados com indinavir ou ritonavir mas virgens para saquinavir, 81 % mostraram suscetibilidade reduzida ao indinavir, 59% mostraram suscetibilidade reduzida ao ritonavir e 40 % mostraram suscetibilidade reduzida ao saquinavir na linha de base. Seguindo 24 semanas de terapia com **Invirase**®/r 1000/100 mg duas vezes ao dia, efavirenz e análogos de nucleosídeos, a mediana do decréscimo de RNA-HIV no plasma foi 0,9 log₁₀ cópias/mL para pacientes com resistência fenotípica ao saquinavir *versus* 1,52 log₁₀ cópias/mL para aqueles sem resistência (p=0,03). Foram atingidos níveis de RNA de HIV < 50 cópias/mL na semana 24 para 58% dos pacientes carregando vírus sensível ao saquinavir e para 25% dos pacientes carregando vírus com sensibilidade reduzida ao saquinavir (> 10 vezes). O número mediano de mutações de resistência no gene da protease em indivíduos com resistência fenotípica ao saquinavir foi 5,5 (variação 4/8), enquanto que no grupo sensível ao saquinavir (p=0,0003) foi 3 (variação 0-6).

Usando um modelo de regressão linear para analisar a linha de base da resistência fenotípica e resposta virológica das observações clínicas derivadas dos vários estudos clínicos e pacientes do coorte, e seguido de validação aperfeiçoada, 'fold-change' de IC50 de 7,1 e 26,5 na linha de base de saquinavir em relação ao vírus selvagem, foi associado com perda de resposta virológica de no máximo 20 % e 80 % na semana 8, respectivamente, para terapia de saquinavir reforçado.

Hipersensibilidade a vírus mutantes: a hipersensibilidade de alguns vírus resistentes à inibição com saquinavir foi descrita, por exemplo, na presença de substituição 30N (com ou sem substituições adicionais em resíduos 46, 71 ou 88). Isto também foi observado em complexos de substituições apresentando resistência ao amprenavir, incluindo 50V na presença ou ausência de 46I e 47V. De fato, recentemente foi descoberto que uma elevada proporção de vírus com substituições no resíduo 82 tanto mantiveram a sensibilidade (37%) quanto apresentaram aumento da atividade (8%) ao saquinavir. O significado clínico da hipersensibilidade ao saquinavir não foi estabelecido.

Farmacocinética

Absorção, biodisponibilidade e efeitos dos alimentos

Em voluntários sadios a extensão da absorção (refletida pela área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo - ASC) após uma dose oral de 600 mg de saquinavir foi aumentada de 24 ng·h/mL (CV 33%) em condições de jejum, para 161 ng·h/mL (CV 35%) quando o saquinavir foi administrado após uma refeição matinal reforçada (48 g de proteínas, 60 g de carboidratos, 57 g de gorduras; 1006 kcal).

A presença do alimento também aumentou o tempo para atingir a concentração máxima de 2,4 para 3,8 horas e aumentou substancialmente as concentrações plasmáticas máximas médias (C_{max}) de 3,0 ng/mL para 35,5 ng/mL. Foi demonstrado que o efeito dos alimentos persiste por até 2 horas. Portanto, **Invirase**® deve ser administrado dentro de 2 horas após a refeição.

Em um estudo transversal com 22 pacientes infectados pelo HIV tratados com **Invirase**®/ritonavir 1000 mg/100 mg duas vezes ao dia e recebendo três doses consecutivas em condições de jejum ou após uma alimentação gordurosa (calórica) (46 g de gordura, 1091 Kcal), a AUC₀₋₁₂ de saquinavir foi 10320 ng.h/mL e 34926 ng.h/mL, respectivamente. Todos os pacientes (com exceção de um) tiveram C_{min} acima do nível terapêutico na situação sem alimentação. Contudo, **Invirase**®/ritonavir deve ser administrado nas duas horas seguintes à refeição.

A biodisponibilidade absoluta foi de 4% em média (variação de 1% a 9%) em 8 voluntários sadios que receberam dose única de 600 mg (3 X 200 mg) de saquinavir após uma refeição matinal reforçada. Acredita-se que a biodisponibilidade limitada é devida à combinação de uma absorção incompleta e um amplo metabolismo de primeira passagem. Foi demonstrado que o pH gástrico não desempenha um papel importante no grande aumento da biodisponibilidade quando o saquinavir é administrado com alimentos.

Após administração de doses múltiplas (25 a 600 mg 3 X ao dia) na presença de alimentos, o aumento na exposição (50 vezes) foi maior do que o aumento diretamente proporcional da dose (24 vezes). Após doses múltiplas (600 mg 3X ao dia) em pacientes infectados com o HIV, a área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (ASC) no estado de equilíbrio foi 2,5 vezes (IC 95%, 1,6 a 3,8) maior do que aquela observada após dose única.

Pacientes infectados com o HIV que receberam saquinavir 600 mg 3 X ao dia, com as instruções de ingerir o medicamento após a refeição ou um lanche reforçado, apresentaram valores de ASC e concentração plasmática máxima (C_{max}) cerca de duas vezes maiores do que aqueles observados em voluntários sadios que receberam o mesmo esquema de tratamento (Tabela 1).

Tabela 1. ASC e C_{max} médias (%CV) em pacientes e em voluntários sadios.

	ASC ₈ (intervalo de dose) ng•h/mL	C_{max} ng/mL
Voluntários sadios (n=6)	359,0 (46)	90,39 (49)
Pacientes (n=113)	757,2 (84)	253,3 (99)

Em pacientes infectados com HIV, Fortovase® (saquinavir) ou Invirase® em combinação com ritonavir em doses de 400/400 mg 2 X ao dia, ou 1000/100 mg 2 X ao dia proporciona exposição sistêmica de mesilato de saquinavir durante período de 24 horas, semelhante ou maior do que aquela atingida com o Fortovase® (saquinavir) 1200 mg 3 X ao dia (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros de farmacocinética do saquinavir no estado de equilíbrio após administração de diferentes esquemas em pacientes infectados com HIV.

Esquema de dosagem	N	ASC _T (ng•h/mL)	ASC _{24 h} (ng•h/mL)	C_{min} (ng/mL)
Invirase® 600 mg 3 X ao dia	10	866	2598	79
Fortovase® (saquinavir) 1200 mg 3 X ao dia	31	7249	21747	216
Invirase® 400 mg 2 X ao dia + ritonavir 400 mg 2 X ao dia	7	16000	32000	480
Invirase® 1000 mg 2 X ao dia + ritonavir 100 mg 2 X ao dia	24	14607	29214	371
Fortovase® (saquinavir) 1000 mg 2 X ao dia + ritonavir 100 mg 2 X ao dia	24	19085	38170	433
Invirase® 1000 mg 2 X ao dia (jejum)	22	10320	20640	313
Invirase® 1000 mg 2 X ao dia (refeição gordurosa)	22	34926	69852	1179

T = intervalo entre as doses (8h se 3 X ao dia; 12h se 2 X ao dia)

Não foram observadas diferenças na absorção gastrointestinal entre os indivíduos HIV-positivos com e sem diarreia, e a administração de saquinavir não apresentou nenhum efeito sobre esses parâmetros.

O saquinavir é um substrato para o Transportador Multidroga *MDR1* (glicoproteína-P, gp-P).

A bioequivalência do Invirase® cápsulas duras de 200 mg foi demonstrada em 94 voluntários sadios do sexo masculino e feminino que receberam 1000 mg em cápsulas duras (5 X 200 mg) com alimentos em combinação com 100 mg de ritonavir 2 x ao dia (estudo BP17359). As proporções de exposição média foram estimadas como sendo 1,10 para ASC_{-infinito} e 1,19 para a C_{max} do saquinavir com os correspondentes intervalos de confiança de 90% de 1,04 – 1,16 e 1,14 – 1,25, respectivamente. Uma investigação separada por gênero revelou que a exposição (AUC e C_{max}) após o uso de mesilato de saquinavir cápsulas duras 200 mg foi maior em mulheres (+56% para AUC e + 26% para C_{max}) que em homens.

Distribuição

O saquinavir se distribui amplamente nos tecidos. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio após administração endovenosa de uma dose de 12 mg de saquinavir foi 7001 (CV

39%). O saquinavir apresenta um elevado grau de ligação protéica (aproximadamente 98%) a qual é independente da concentração na variação de 15 – 700 ng/ml. Em dois pacientes recebendo **Invirase®** 600 mg 3 X ao dia, as concentrações de saquinavir no líquido foram desprezíveis quando comparadas às concentrações de amostras pareadas no plasma.

Metabolismo

Estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos mostraram que o metabolismo do saquinavir é mediado pelo sistema citocromo – P450 com a isoenzima específica CYP3A4, responsável por mais de 90% do metabolismo hepático. Com base em estudos *in vitro*, o saquinavir é rapidamente metabolizado em vários compostos inativos mono- e di-hidroxilados. Após administração endovenosa, 66% do saquinavir circulante encontra-se sob a forma inalterada e o restante sob a forma de metabólitos, sugerindo que o saquinavir sofre extenso metabolismo de primeira passagem.

Após doses intravenosas de 6, 36 e 72 mg, a depuração sistêmica do saquinavir foi constante e elevada [1,14 L/h/kg (CV 12%)], discretamente acima do fluxo plasmático hepático. O tempo médio de permanência do saquinavir foi de 7 horas.

Eliminação

Em um estudo de balanço de massa utilizando 600 mg de mesilato de saquinavir marcado com ¹⁴C (n=8), 88% e 1% da radioatividade da droga administrada oralmente foi recuperada nas fezes e urina, respectivamente, dentro de 4 dias após a administração. Em outros quatro indivíduos que receberam 10,5 mg de mesilato de saquinavir marcado com ¹⁴C por via intravenosa, 81% e 3% da radioatividade administrada foi recuperada nas fezes e urina, respectivamente, dentro de 4 dias após a administração. Em estudos de balanço de massa, após administração oral, 13% do saquinavir circulante no plasma encontra-se sob a forma inalterada e o restante sob a forma de metabólitos.

Farmacocinética em populações especiais

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Não foram realizadas pesquisas sobre a farmacocinética do **Invirase®** em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Efeito do sexo, raça e idade

Uma diferença quanto ao sexo foi observada em mulheres que apresentaram exposição ao saquinavir maior do que homens (ASC 56%, C_{max} 26%) no estudo de bioequivalência comparando **Invirase®** em comprimidos revestidos de 500 mg com **Invirase®** em cápsulas duras de 200 mg em combinação com ritonavir. Não houve evidência de que a idade e o peso corporal explicassem a diferença quanto ao sexo neste estudo.

Dados limitados dos estudos clínicos controlados com o regime de dosagem aprovado não indicaram grandes diferenças nos perfis de eficácia e segurança entre homens e mulheres.

Não foi estudada a influência da raça sobre a farmacocinética do **Invirase®**.

A farmacocinética do **Invirase®** não foi pesquisada em pacientes geriátricos (>65 anos) ou pacientes pediátricos (<16 anos) (Vide item *Uso em idosos, em crianças e outros grupos de risco*).

Segurança pré-clínica

Carcinogenicidade: os estudos sobre carcinogenicidade não revelaram indícios de atividade carcinogênica em ratos e camundongos tratados com saquinavir por aproximadamente 2 anos. A exposição plasmática (valores da ASC) foi de aproximadamente 37% em ratos e 85% em camundongos, daquela obtida em humanos com a dose recomendada para uso clínico de **Invirase®** (1000 mg 2 x ao dia) reforçado com ritonavir (100 mg 2 x ao dia).

Mutagenicidade: os estudos de mutagenicidade e genotoxicidade com e sem ativação metabólica foram apropriados, mostrando que o saquinavir não apresenta atividade mutagênica *in vitro* nem no teste bacteriano de Ames ou em células de mamíferos (teste V79/HTPR em pulmão de hamster chinês). O saquinavir não induz danos cromossômicos *in vivo* na avaliação micronuclear

em camundongos ou *in vitro* em linfócitos de sangue periférico humano e não induz danos primários ao DNA *in vitro* no teste de síntese de DNA não planejada.

Alterações da fertilidade: a fertilidade e o desempenho reprodutor não foram afetados em ratos submetidos à exposição plasmática (valores de ASC) aproximadamente 33 % daquela atingida em humanos com a dose terapêutica recomendada para uso de **Invirase®** (1000 mg 2 x ao dia) reforçado com ritonavir (100 mg 2 x ao dia).

Teratogenicidade: Efeitos embriotóxicos/teratogênicos não foram observados em ratos ou coelhos em exposições plasmáticas (valores da ASC) de aproximadamente 32% daquela observada em humanos nas doses recomendadas de **Invirase®** (1000 mg 2 x ao dia) reforçado com ritonavir (100 mg 2 x ao dia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos do saquinavir em combinação com zalcitabina e/ou zidovudina nos resultados clínicos e em marcadores biológicos (contagem de células CD₄ e RNA plasmático) foram avaliados em pacientes infectados por HIV-1 submetidos tanto a um simples tratamento quanto habituados a tratamentos ^{1,2,3}. Os efeitos do Fortovase® (saquinavir) (1000 mg) em combinação com ritonavir (100 mg) administrados duas vezes ao dia foram avaliados em um grande estudo aberto randomizado (MaxCmin 1) em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 ⁴.

Em um estudo (NV14256) em pacientes tratados previamente com zidovudina (CD₄ ≥ 50 ≤ 300 células/mm³), a combinação do saquinavir com zalcitabina comparada com zalcitabina em monoterapia prolongou o tempo para o aparecimento da primeira doença aidética limitante ou óbito ¹.

O tratamento combinado reduziu o risco de o paciente apresentar uma doença aidética limitante ou vir a óbito em 53%. Para óbito, isoladamente, o tratamento combinado reduziu o risco em 72%. Isto corresponde a uma redução no índice de doença aidética limitante ou óbito de 29,4% a 16,0% durante 18 meses. Da mesma forma, para óbito, isoladamente, o índice foi reduzido de 8,6% para 4,1% durante 18 meses. Nos três grupos de tratamento, a duração média do tratamento foi de 11 a 13 meses e a média do acompanhamento foi de 17 meses ¹.

Neste estudo a contagem média de células CD₄ na admissão em todos os grupos de tratamento foi de 156 – 176 células/mm³. A alteração média em relação ao basal durante 16 semanas (DAVG16 média) para o saquinavir + zalcitabina foi +26 células/mm³ para a contagem de células CD₄ e log₁₀ de -0,6 de cópias de RNA/ml de plasma para a carga viral. O aumento médio de pico na contagem das células CD₄ foi de 47 células/mm³ na 16ª semana. A redução média de pico na carga viral foi log₁₀ 0,7 de cópias de RNA /ml de plasma na 12ª semana ¹.

O estudo SV14604 é um estudo de Fase III, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, comparando zidovudina + zalcitabina, com saquinavir + zidovudina e com saquinavir + zidovudina + zalcitabina, em pacientes infectados pelo HIV não tratados ou tratados minimamente. Um quarto grupo de tratamento com zidovudina em monoterapia foi descontinuado e os pacientes desse grupo foram transferidos para o grupo tratado com saquinavir + zidovudina + zalcitabina, constituindo um grupo “tardio” de tratamento triplo.

O total de 3485 pacientes foi tratado e os dados do acompanhamento médio encontram-se disponíveis (população com intenção de tratar). Os valores médios basais de CD₄ nos três grupos foram de 199 – 204 células/mm³ e os valores médios basais do RNA-HIV foram de log₁₀ 5,0 – 5,1. A duração média do tratamento com a droga em estudo foi de aproximadamente 14 meses e a duração média do acompanhamento para avaliação de eventos de doença aidética limitante e óbito foi de aproximadamente 17 meses.

A progressão para o primeiro evento de doença aidética limitante ou óbito foi significativamente reduzida nos pacientes tratados com saquinavir + zidovudina + zalcitabina, que apresentaram 76 primeiros eventos de doença aidética limitante/óbitos, em comparação com 142 eventos no grupo tratado com zidovudina + zalcitabina (p=0,0001). Uma comparação exploratória do grupo do saquinavir + zidovudina + zalcitabina inicial comparado com o grupo “tardio” de tratamento triplo mostrou superioridade do tratamento triplo inicial incluindo o saquinavir, observando-se 76

eventos de doença aidética limitante ou óbitos no grupo de tratamento triplo inicial *versus* 116 no grupo tratado inicialmente com zidovudina em monoterapia seguida do tratamento tardio triplo ($p = 0,001$).

Os pacientes que receberam tratamento triplo apresentaram maior aumento na contagem de CD₄, com um aumento médio de pico de 71 células/mm³ em relação aos valores basais, comparado com um aumento médio de pico de 40 células/mm³ no grupo tratado com zidovudina + zalcitabina. Da mesma forma, as reduções no RNA-HIV foram maiores no grupo de tratamento triplo com uma alteração média do pico de log₁₀ -1,5 cópias/ml em relação ao basal, comparada com a alteração média do pico de log₁₀ -1,1 cópias /ml no grupo tratado com zidovudina + zalcitabina. Tanto para CD₄ quanto para RNA-HIV, as comparações em mais de 48 semanas entre o grupo de tratamento triplo e o grupo tratado com zidovudina + zalcitabina atingiram significância estatística ($p = 0,0001$)⁵.

Foi demonstrada para a monoterapia com **Invirase®** uma atividade antiviral apenas limitada e transitória. Portanto, **Invirase®** deve ser administrado em combinação com outros antiretrovirais⁶. No estudo MaxCmin 1, a segurança e eficácia do Fortovase® (saquinavir) 1000 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, mais 2 ITRNs/ITRNNs foram comparadas com indinavir 800mg / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, mais 2 ITRNs/ITRNNs [ITRNs = inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos; ITRNNs = inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos]. A contagem basal média de células CD₄ foi de 272 células/mm³ e o valor de RNA-HIV plasmático basal médio foi de log₁₀ 4,0 cópias/ml no grupo tratado com saquinavir/ritonavir. A contagem basal média de células CD₄ foi de 280 células/mm³ e o valor de RNA-HIV plasmático basal médio foi de log₁₀ 3,9 cópias/ml no grupo tratado com indinavir/ritonavir. Em 48 semanas, os aumentos médios na contagem de células CD₄ foram de 85 e 73 células/mm³ para os grupos do saquinavir e indinavir, respectivamente. Na análise da população de intenção de tratar (substituição = falha) na 48ª semana, a proporção de pacientes no grupo que incluía o saquinavir com carga viral abaixo do limite de detecção (<400 cópias/ml) foi de 69% (n=102) em comparação com 53% no grupo que incluía o indinavir⁴.

No estudo MaxCmin 2, a segurança e eficácia do Fortovase® (saquinavir) 1000 mg / ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, mais 2 ITRNs/ITRNNs foram comparadas com lopinavir 400mg/ritonavir/100 mg, duas vezes ao dia, mais 2 ITRNs/ITRNNs, em mais de 324 indivíduos. Os valores para a contagem média basal de CD₄ e o valor de RNA-HIV plasmático basal médio foram de 241 células/mm³ e de log₁₀ 4,4 cópias/ml no grupo tratado com saquinavir/ritonavir, e de 239 células/mm³ e log₁₀ 4,6 cópias/ml no grupo tratado com lopinavir/ritonavir, respectivamente. Em 48 semanas, a proporção de pacientes com RNA-HIV abaixo do limite de detecção (< 50 cópias/ml) foi de 53% (n=161) para o grupo do saquinavir *versus* 60% (n=163) no grupo do lopinavir na análise da população com “intenção de tratar” e de “substituição correspondendo a falha”, e 74% (n=114) para o grupo do saquinavir *versus* 70% (n=141) para o grupo do lopinavir na análise “em tratamento” ($p = ns$ em ambas as comparações). A combinação do saquinavir e ritonavir apresentou atividade antiviral comparável à do lopinavir e ritonavir quando a substituição do tratamento alocado inicialmente foi considerada falha virológica. Em 48 semanas foi observada intensa resposta imunológica semelhante em ambos os grupos, com aumentos médios na contagem de CD₄ de 106 células/mm³ para o grupo do liponavir/ritonavir, e de 110 células/mm³ para o grupo do mesilato de saquinavir/ritonavir. Não foi observada diferença na incidência de eventos adversos de graus 3 e/ou 4 entre os dois grupos de tratamento⁷.

Referências bibliográficas

1. Smith C, Baruch A, Leung P, et al.
Phase 2, double blind, randomized study of Ro 31-8959 - zidovudine versus zidovudine - zalcitabine versus Ro 31-8959 - zidovudine - zalcitabine. (Protocol NV14255)
Research Report N-130855, March 7, 1995 (CDS Vs 1.0)
-

2. Vanhove GF, Gries JM, Verotta D, Blaschke TF, Sheiner L.
Viral and immunological responses during combination therapy with ZDV and either ddC, saquinavir or both
Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 206 (PIII-74) (CDS Vs 1.0)
3. Race E, Eastman PS, Duncan IB.
Preliminary Correlation of the Appearance of HIV Protease Mutations and viral load rebound in patients undergoing therapy with hard gelatin or soft gelatin formulations of saquinavir; manuscript for publication (20 pp.)
Research Report W-142734, July 1, 1997 (CDS Vs 1.2)
4. Gerstoff, et al.
Final analysis of a randomized trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection:
The MaxCmin₁ trial (CDS Vs 1.4)
5. O'Malley K, Stein G, Bonneau M, Bragman K, Damonte E, et al.
Final Study Report - Protocol SV14604: a randomised, multicentre, double-blind, phase III, parallel study of zidovudine (ZDV) + Zalcitabine (ddC), versus ZDV + saquinavir (Ro 31-8959, protease inhibitor), versus ZDV + ddC + saquinavir in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients with CD₄ counts from >50 to <350 cells/mm³
Research Report N-0139316, November 24, 1997 (CDS Vs 1.0)
6. Beattie D, Bieska G, Buss N, et al.
Final Study Report: A randomized, parallel, open-label study comparing saquinavir hard gelatin formulation (600 mg t.i.d.) to saquinavir soft gelatin formulation (400 mg, 800 mg, 1200 mg t.i.d.) x 8 weeks in HIV infected patients
Research Report W-144981, September 30, 1996 (CDS Vs 1.2)
7. Lundgren J and the Copenhagen HIV Programme (CHIP).
Final report of a phase IV randomised, open-label, multi-centre trial to evaluate the safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400.100 mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000/100 mg bid) in adult HIV infected subjects
The MaxCmin₂ Trial, December 10, 2003 (CDS Vs 1.6)

3. INDICAÇÕES

Invirase® é indicado para o tratamento de pacientes adultos infectados pelo HIV-1. **Invirase®** deve apenas ser administrado com reforço de ritonavir e em combinação com outros medicamentos antiretrovirais.

4. CONTRA INDICAÇÕES

Invirase® reforçado com ritonavir é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao saquinavir, ao ritonavir ou a qualquer dos componentes presentes nas cápsulas de **Invirase®**. **Invirase®** reforçado com ritonavir não deve ser administrado juntamente com outras substâncias com as quais possa interagir e resultar em potencialização dos efeitos colaterais com risco de vida associados com substâncias administradas concomitantemente. As substâncias que não devem ser administradas com **Invirase®** reforçado com ritonavir são apresentadas na Tabela 3 (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Tabela 3. Substâncias contra-indicadas para administração com Invirase® reforçado com ritonavir.

Classe de substância	Substâncias dentro da classe que são contra-indicadas com Invirase®/ritonavir	Efeito colateral potencial
Antiarrítmicos	Amiodarona, flecainida, propafenona	Arritmia cardíaca com risco de vida
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Arritmia cardíaca com risco de vida
Derivados do ergot	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Toxicidade aguda pelo ergot
Substâncias que agem sobre a motilidade gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia cardíaca com risco de vida
Inibidores da HMG-CoA redutase	Sinvastatina, lovastatina	Rabdomiólise
Neurolépticos	Pimozida	Arritmia cardíaca com risco de vida
Sedativos / hipnóticos	Triazolam, midazolam	Sedação aumentada / prolongada
Agentes antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidade hepatocelular grave

Invirase® reforçado com ritonavir é contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática grave (Vide Item *Advertências*).

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação: **Invirase®** cápsulas deve ser armazenado em seu frasco original fechado.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Manuseio e administração:

Considerações ao iniciar o tratamento com Invirase®:

Invirase® deve apenas ser administrado em combinação com ritonavir.

Para pacientes que estiverem recebendo **Invirase®** sem ritonavir e que apresentam supressão viral adequada e nos quais não há suspeita clínica de resistência, deve ser considerada a substituição tanto por **Invirase®** reforçado com ritonavir, quanto por Fortovase® (saquinavir) + ritonavir [Fortovase® (saquinavir) reforçado] ou por Fortovase® (saquinavir) não reforçado (se intolerante ao ritonavir).

Para pacientes que estiverem recebendo **Invirase®** sem ritonavir, que não apresentam uma resposta adequada ou que apresentam falha terapêutica e nos quais há suspeita clínica de resistência ao saquinavir, não se recomenda a substituição por **Invirase®** reforçado com ritonavir, ou para Fortovase® (saquinavir) reforçado ou Fortovase® (saquinavir) não reforçado, sem cuidadosa avaliação clínica, sendo que outras opções terapêuticas devem ser consideradas (Vide item *Características farmacológicas - Farmacocinética*).

Via de administração: oral.

6. POSOLOGIA

Dose padrão

Adultos e adolescentes >16 anos de idade:

Invirase® reforçado com ritonavir:

Invirase® deve apenas ser administrado em combinação com ritonavir. O esquema de doses recomendado é o seguinte:

Invirase® 1000 mg duas vezes ao dia com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia em combinação com outros agentes antiretrovirais. O ritonavir deve ser administrado ao mesmo tempo que **Invirase®** e dentro de 2 horas após uma refeição (Vide item *Características farmacológicas - Farmacocinética*).

Invirase® combinado com outros inibidores de protease:

Para obter dados sobre doses e possíveis reações adversas dos outros agentes antiretrovirais usados em tratamento combinado, consultar as respectivas informações completas para prescrição.

Assim como para todos os tratamentos com agentes antiretrovirais, recomenda-se insistentemente que os pacientes sigam o esquema posológico prescrito.

Via de administração: oral

Posologia em situações especiais

Ajuste de doses

Invirase® em tratamento combinado

Em caso de toxicidade grave que possa estar associada com o saquinavir, o tratamento com **Invirase®** deve ser interrompido. Não são recomendadas doses de **Invirase®** abaixo de 600 mg três vezes ao dia. Para o tratamento combinado envolvendo alguns outros antiretrovirais podem ser requeridas modificações da dose dos inibidores da protease, pois os níveis plasmáticos podem aumentar (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação* e Item *Posologia - Dose padrão*).

Pacientes com insuficiência hepática e/ou renal

Não é necessário ajuste de doses para pacientes com insuficiência hepática leve ou com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada e em pacientes com insuficiência renal grave (Vide item *Advertências*).

Invirase® reforçado com ritonavir é contra-indicado para pacientes com insuficiência hepática grave (Vide item *Contra-indicações*).

7. ADVERTÊNCIAS

Advertências

Considerações sobre o início do tratamento com Invirase®.

- **Invirase®** não deve ser administrado sem ritonavir. **Invirase®** deve apenas ser administrado em combinação com ritonavir (Vide item *Posologia*).

- Os pacientes devem ser informados que o saquinavir não cura a infecção pelo HIV e que eles poderão continuar a apresentar as doenças associadas com a infecção pelo HIV avançada, incluindo infecções oportunistas.

- Os pacientes devem também ser advertidos de que eles podem apresentar efeitos indesejáveis decorrentes da administração concomitante de outros medicamentos.

Insuficiência hepática

Em casos de insuficiência leve não é necessário ajuste inicial da dose recomendada (Vide item *Posologia*). O uso de **Invirase®** (reforçado ou não) por pacientes com insuficiência hepática moderada não foi estudado. Na ausência de tais estudos, recomenda-se cautela, uma vez que pode ocorrer aumento dos níveis de saquinavir e/ou aumentos das enzimas hepáticas. Em pacientes portadores de hepatite B ou C subjacente, cirrose, alcoolismo crônico e/ou outras

hepatopatias subjacentes, foram relatados piora da doença hepática e desenvolvimento de hipertensão portal depois do início do saquinavir. Os sintomas associados incluem: icterícia, ascite, edema e, em alguns casos, varizes de esôfago. Vários desses pacientes evoluíram para óbito. A relação causal entre o tratamento com **mesilato de saquinavir** e o desenvolvimento de hipertensão portal não foi estabelecida (Vide item *Contra-indicações*). Deve ser considerada monitoração rigorosa quanto a sinais e sintomas de toxicidade hepática.

Insuficiência renal

A depuração renal do saquinavir representa apenas uma via de eliminação pouco importante, já que o fígado se constitui na principal via metabólica e de excreção do saquinavir. Portanto, não é necessário ajuste inicial da dose recomendada para pacientes com insuficiência renal (Vide item *Posologia*). Entretanto, como o uso de **Invirase®** não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave, recomenda-se cautela ao prescrever o medicamento para esses pacientes.

Uso em pacientes pediátricos e idosos

Vide item *Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco*.

Intolerância à lactose

Vide item *Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco*.

Pacientes com hemofilia

Vide item *Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco*.

Pacientes com diabetes e hiperglicemia

Foram relatados novos casos de *diabetes mellitus*, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes pré-existente em pacientes tratados com inibidores de protease. Em alguns desses pacientes, a hiperglicemia foi grave e alguns casos também foi associada com cetoacidose. Muitos pacientes apresentavam condições clínicas confusas, alguns dos quais necessitaram tratamento com agentes que haviam sido associados com o desenvolvimento de *diabetes mellitus* ou hiperglicemia. Não foi estabelecida a relação causal entre o tratamento com inibidor de protease e o desenvolvimento de hiperglicemia e *diabetes mellitus*.

Redistribuição de gorduras

A redistribuição/acúmulo de gordura corporal, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorsocervical (protuberância de búfalo), atrofia periférica, aumento mamário e aspecto cushingóide foram observados em pacientes tratados com combinação de antiretrovirais. Esta também foi associada com anormalidades metabólicas tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina e hiperglicemia. A gravidade destas alterações metabólicas é diferente para as três classes de antiretrovirais (Pis, ITRNs e ITRNNs). Um risco maior de lipodistrofia foi associado com a idade avançada, longa duração do tratamento anti-retroviral, uso de estavudina, hipertrigliceridemia e hiperlactemia. O exame clínico deveria incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. É recomendada a medida dos lípides séricos e da glicemia. No caso de anormalidades metabólicas, a substituição do medicamento anti-retroviral pode ser considerada e/ou a adição de medicamentos que tenham ação diretamente voltada para corrigir tais anormalidades (como, por exemplo, agentes redutores de lípidos). Os mecanismos desses eventos e as conseqüências em longo prazo, tais como o risco aumentado de doença cardiovascular, atualmente são desconhecidos (Vide item *Reações adversas a medicamentos*).

Interações medicamentosas

Interações com ritonavir: a dose recomendada de **Invirase®** e ritonavir é de 1000 mg de **Invirase®** duas vezes ao dia mais 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Foi demonstrado que

doses mais elevadas de ritonavir são associadas com incidência aumentada de eventos adversos. As concentrações plasmáticas do mesilato de saquinavir aumentam se ele for reforçado com ritonavir. Em alguns casos, a administração concomitante do saquinavir e ritonavir causou eventos adversos graves, principalmente cetoacidose diabética e distúrbios hepáticos, especialmente em pacientes com hepatopatias pré-existentes (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Interações com rifampicina, rifabutina e efavirenz: **Invirase®** não reforçado pelo ritonavir quando utilizado em esquema combinado com outro tratamento anti-retroviral não deve ser administrado concomitantemente com rifabutina, rifampicina ou efavirenz, porque resulta em concentrações plasmáticas de saquinavir significativamente reduzidas. Dados limitados dão suporte para o uso do saquinavir com rifabutina e efavirenz quando administrados concomitantemente com ritonavir (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). A rifampicina não deve ser administrada em pacientes recebendo **Invirase®** reforçado pelo ritonavir como parte de um esquema de tratamento anti-retroviral devido ao risco de toxicidade hepatocelular grave observada em um estudo de interações medicamentosas em voluntários sadios (Vide item *Contra-indicações, Interações medicamentosas e outras formas de interação, Reações adversas a medicamentos – Experiência dos estudos clínicos*).

Interação com Erva de São João e cápsulas de alho: preparações de ervas contendo erva de São João (*hypericum perforatum*) e cápsulas de alho não devem ser utilizadas durante o tratamento com **Invirase®** não-reforçado pelo ritonavir devido ao risco de redução das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos do **Invirase®** (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Interações com inibidores da HMG-CoA redutase: as concentrações plasmáticas dos inibidores da HMG-CoA redutase metabolizados, principalmente pelo citocromo P450, tais como a sinvastatina e lovastatina, podem potencialmente aumentar se forem administrados concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*). Considerando que concentrações aumentadas de sinvastatina e lovastatina podem causar em raros casos eventos adversos graves tais como mialgia e rabdomiólise, a combinação do **Invirase®** reforçado pelo ritonavir com essas duas substâncias tem que ser evitada (Vide item *Contra-indicações*). Também se deve ter cautela se **Invirase®** reforçado pelo ritonavir for utilizado concomitantemente com atorvastatina e cerivastatina que são metabolizadas em menor extensão pelo CYP3A4. Nesta situação, doses reduzidas de atorvastatina e cerivastatina devem ser consideradas. Se o tratamento com um inibidor da HMG-CoA redutase for indicado, a pravastatina ou fluvastatina são recomendadas (Vide item *Interações medicamentosas e outras interações*).

Interação com contraceptivos orais: considerando que a concentração do etinilestradiol pode ser reduzida quando administrado concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir, devem ser utilizadas medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando contraceptivos orais estrogênicos são administrados concomitantemente (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Interação com tipranavir: O uso concomitante de **Invirase®** em regime de dois inibidores de protease reforçados resulta em um decréscimo significativo nas concentrações plasmáticas de saquinavir e, portanto, não é recomendada (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Interação com digoxina: O uso concomitante de saquinavir/ritonavir com digoxina resulta em um aumento significativo na concentração sérica de digoxina. Precaução deve ser tomada quando saquinavir/ritonavir e digoxina são co-administrados; a dose de digoxina deve ser reduzida e a

concentração sérica de digoxina deve ser monitorada (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Gestação e Lactação

Categoria de Gestação B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A avaliação de estudos experimentais em animais não indica efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação ao desenvolvimento embrionário, à evolução da gestação e ao desenvolvimento peri e pós-natal. A experiência clínica em mulheres durante a gestação é limitada. O saquinavir deve ser utilizado durante a gestação apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres durante a lactação.

Não se dispõe de dados laboratoriais em animais ou humanos sobre a secreção do saquinavir no leite. O potencial para reações adversas do saquinavir em lactentes não pode ser avaliado e, portanto, o aleitamento deve ser descontinuado antes da administração do **Invirase®**. Os especialistas em saúde recomendam que mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos em nenhuma circunstância para evitar a transmissão do HIV.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento com **Invirase®**. Não há evidências de que o medicamento possa alterar a habilidade de dirigir ou operar máquinas, porém, o perfil de eventos adversos do **Invirase®** deve ser levado em consideração (Vide item *Reações adversas a medicamentos*).

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes pediátricos

Não foram estabelecidas a segurança e eficácia de **Invirase®** em pacientes pediátricos infectados pelo HIV com idade abaixo de 16 anos. Existem informações limitadas com o emprego de Fortovase® (saquinavir) não-reforçado e nenhuma criança foi tratada com **Invirase®** não-reforçado. Considerando os níveis plasmáticos significativamente baixos do saquinavir em crianças em comparação com adultos, não se deve empregar nem o Fortovase® (saquinavir) não-reforçado nem o **Invirase®** não-reforçado. Dados preliminares em crianças mostraram que o uso de Fortovase® (saquinavir) reforçado com ritonavir resulta em concentrações plasmáticas de saquinavir bem acima daquelas atingidas com Fortovase® (saquinavir) isoladamente. Quando Fortovase® (saquinavir) (na dose de 50 mg/kg duas vezes ao dia) é administrado concomitantemente com nelfinavir ou ritonavir em crianças, a exposição ao saquinavir é muito aumentada e, quando combinado com ritonavir, pode causar exposição ao saquinavir de até 2 vezes maior do que aquela atingida com Fortovase® (saquinavir) 1200 mg 3 vezes ao dia em adultos.

Pacientes idosos

Existe apenas informação limitada sobre o uso de **Invirase®** em pacientes com idade > 60 anos. Não se dispõe de informações para estabelecer a recomendação de doses para pacientes idosos.

Pacientes com insuficiência hepática e/ou renal

Invirase® reforçado com ritonavir é contra-indicado para pacientes com insuficiência hepática grave (Vide item *Contra-indicações*).

Para pacientes com insuficiência hepática leve ou com insuficiência renal leve a moderada, não é necessário ajuste de doses. Recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência hepática moderada e em pacientes com insuficiência renal grave (Vide item *Advertências*).

Pacientes com intolerância à lactose

Cada cápsula de **Invirase®** contém 63,3 mg de lactose (anidra). Pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose (transtorno autossômico recessivo) não devem receber estes medicamentos.

Pacientes com hemofilia

Em pacientes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores de protease foi relatado aumento de sangramento, incluindo hematomas cutâneos e hemartrose espontâneos. Em alguns pacientes, foi administrado fator VIII adicionalmente. Em mais da metade dos casos relatados o tratamento com os inibidores da protease foi mantido ou re-introduzido se o tratamento tivesse sido interrompido. Foi aventada uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido esclarecido. Portanto, pacientes hemofílicos devem ser alertados da possibilidade de aumento de sangramento.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

A maioria dos estudos de interações medicamentosas com o saquinavir foi realizada com **Invirase®/Fortovase®** (saquinavir) não-reforçados. Um número limitado de estudos foi completado com **Invirase®/Fortovase®** (saquinavir) reforçados com ritonavir.

As observações a partir dos estudos de interações medicamentosas feitas com saquinavir não-reforçado poderiam não ser representativas dos efeitos observados com o tratamento com saquinavir reforçado com ritonavir. Além disso, os resultados observados com **Fortovase®** (saquinavir) não podem ser utilizados para se prever as interações com **Invirase®** e vice-versa.

O metabolismo do saquinavir é mediado pelo citocromo P450, especificamente a isoenzima CYP3A4, responsável por 90% do metabolismo hepático. Adicionalmente, o saquinavir é um substrato para a glicoproteína-P (gp-P). Portanto, substâncias que apresentam as ações ou modificam a ação do CYP3A4 ou da glicoproteína-P, podem modificar a farmacocinética do saquinavir. Do mesmo modo, o saquinavir poderia também modificar a farmacocinética de outras substâncias que são substratos para o CYP3A4 ou gp-P.

O ritonavir pode afetar a farmacocinética de outras substâncias porque é um potente inibidor do CYP3A4 e gp-P. Portanto, quando o saquinavir é administrado concomitantemente com ritonavir, deve-se considerar os potenciais efeitos do ritonavir sobre outras substâncias, tais como, por exemplo, a contra-indicação da flecainida e propafenona.

Agentes antiretrovirais

Inibidores da transcriptase reversa nucleosídicos (ITRNs)

Didanosina

Saquinavir reforçado: foram pesquisados os efeitos de uma dose única de didanosina de 400 mg sobre a farmacocinética do saquinavir em oito indivíduos sadios que receberam **Fortovase®** (saquinavir) 1600 mg/ritonavir 100 mg, uma vez ao dia, durante 2 semanas. A didanosina diminuiu a ASC e C_{max} do saquinavir em aproximadamente 30% e 25% respectivamente, e não apresentou essencialmente nenhum efeito sobre a C_{min} do saquinavir. Estas alterações são de significado clínico duvidoso.

Saquinavir não-reforçado: a interação entre didanosina e saquinavir, quando este é utilizado sem ritonavir, não foi avaliada.

Tenofovir

Saquinavir reforçado: Administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila com **Invirase®** /ritonavir 1000/100 mg não teve efeito clínico significativo na exposição ao saquinavir.

Em 18 pacientes infectados por HIV tratados com **Invirase®**/ritonavir 1000/100 mg duas vezes ao dia e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila uma vez ao dia, os valores da ASC e C_{max} de Saquinavir foram 1 % e 7 % menores que os valores observados em um tratamento unicamente

com saquinavir/ritonavir. Não é necessário ajuste de dosagem quando **Invirase®**/ritonavir é combinado com fumarato de tenofovir desoproxila.

Zalcitabina e/ou zidovudina

Saquinavir não-reforçado: o uso concomitante de **Invirase®** com zalcitabina e/ou zidovudina foi estudado em adultos. A absorção, distribuição e eliminação de cada uma das substâncias não foram alteradas quando elas foram utilizadas concomitantemente.

Saquinavir reforçado: não foram realizados estudos de interação farmacocinética com zalcitabina e/ou zidovudina em combinação com **Invirase®** reforçado por ritonavir.

Inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídicos (ITRNNs)

Delavirdina

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de delavirdina com **Invirase®** resultou em um aumento de 348% na ASC do saquinavir plasmático. No momento há dados limitados de segurança e eficácia sobre o uso desta combinação. Em um estudo preliminar, pequeno, ocorreram elevações das enzimas hepatocelulares em 13% dos indivíduos durante as primeiras várias semanas do tratamento com a combinação delavirdina e saquinavir (6% de graus 3 ou 4). As alterações hepatocelulares devem ser monitoradas freqüentemente se esta combinação for prescrita.

Saquinavir reforçado: não foram avaliadas as interações entre **Invirase®** reforçado por ritonavir e delavirdina.

Efavirenz

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de efavirenz (600 mg) e saquinavir (1200 mg três vezes ao dia) em 12 indivíduos, diminuiu a ASC do saquinavir em 62% e a C_{max} em 50%. As concentrações do efavirenz também diminuíram em cerca de 10%, mas não foi sugestivo de significado clínico. Considerando esses resultados, o saquinavir apenas deve ser utilizado em combinação com efavirenz se os níveis plasmáticos do saquinavir forem aumentados pela adição de outros agentes antiretrovirais, tais como o ritonavir.

Saquinavir reforçado: não foram notadas alterações clinicamente relevantes das concentrações tanto do saquinavir quanto do efavirenz em um estudo de 24 indivíduos sadios que receberam saquinavir 1600 mg/ ritonavir 200 mg/ efavirenz 600 mg, uma vez ao dia. Dois outros estudos em pacientes com HIV pesquisaram os efeitos da administração concomitante do efavirenz tanto com esquema de duas administrações diárias de **Invirase®** 1000 mg/ritonavir 100 mg (n=32) quanto com esquema de dose única diária de saquinavir 1200 mg/ritonavir 100 mg (n=35). Não foram notadas alterações clinicamente significativas tanto das concentrações do saquinavir quanto do efavirenz em nenhum dos estudos.

Nevirapina

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante da nevirapina e **Invirase®** resultou em uma diminuição de 24% na ASC do saquinavir plasmático e em nenhuma alteração da ASC da nevirapina. Não se acredita que esta diminuição seja clinicamente relevante e não são recomendados ajustes das doses de **Invirase®** e da nevirapina.

Saquinavir reforçado: a interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e nevirapina não foi avaliada.

Inibidores da HIV protease (IPs)

Fosamprenavir

Saquinavir reforçado: Administração concomitante de fosamprenavir com **Invirase®**/ritonavir 1000/100 mg não teve efeito clínico significativo na exposição ao saquinavir.

Em 18 pacientes infectados por HIV tratados com **Invirase®**/ritonavir 1000/100 mg e 700 mg de fosamprenavir, duas vezes ao dia, os valores da ASC e $C_{\text{máx}}$ do saquinavir foram 15 % e 9 % menores que os mesmos observados unicamente com saquinavir/ritonavir. O C_{min} do saquinavir permaneceu acima do limiar mínimo para uma terapia efetiva (abaixando em 24 % de 508 para 386 ng/mL).

Não é necessário ajuste de dosagem quando **Invirase®**/ritonavir é combinado com fosamprenavir.

Indinavir

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de indinavir (800 mg três vezes ao dia) e dose única de **Invirase®** ou saquinavir (600 - 1200 mg) em seis voluntários sadios, resultou em um aumento de 4,6 a 7,2 vezes na ASC_{0-24} do saquinavir plasmático. As concentrações plasmáticas do indinavir permaneceram inalteradas. No momento, não se dispõe de dados de segurança e eficácia sobre o uso desta combinação. As doses apropriadas da combinação não foram estabelecidas.

Saquinavir reforçado: a administração de baixa dose de ritonavir aumenta as concentrações do indinavir, o que pode resultar em nefrolitíase.

Lopinavir/ritonavir

Saquinavir reforçado: Os parâmetros farmacocinéticos do saquinavir, ritonavir e lopinavir foram investigados em pacientes infectados por HIV e tratados ou com saquinavir cápsulas moles/ritonavir 1000/100 mg em combinação com 2 ou 3 ITRNs (n=32) ou saquinavir cápsulas moles 1000 mg e uma combinação fixa de lopinavir/ritonavir 400/100 mg (n=45). Lopinavir não alterou a farmacocinética do saquinavir reforçado. A ASC_{0-12} confirmada do saquinavir foi 15130 e 16977 ng·h/ml, C_{max} 2410 e 2300 ng/ml e C_{min} 427 e 543 ng/ml em pacientes com e sem lopinavir, respectivamente. A exposição ao ritonavir foi significativamente menor em pacientes tomando lopinavir, mas sua efetividade como agente de reforço não foi modificada. A concentração de lopinavir não se mostrou afetada quando lopinavir/ritonavir e saquinavir são combinados, baseado em uma comparação histórica com lopinavir/ritonavir unicamente. Não é necessário ajuste de dosagem quando **Invirase®**/ritonavir é combinado com lopinavir.

Nelfinavir

Saquinavir reforçado: O efeito de múltiplas doses de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (1000 mg saquinavir/100 mg ritonavir 2 vezes ao dia) em estado de equilíbrio na farmacocinética de nelfinavir (1250 mg duas vezes ao dia) foi avaliado em 12 pacientes infectados pelo HIV. A razão da média geométrica de nelfinavir ASC_{0-12h} e de C_{max} na presença e ausência de saquinavir reforçado pelo ritonavir foi 0,94 (intervalo de confiança 90%: 0,72 – 1,22) e 0,95 (intervalo de confiança 90%: 0,77 - 1,16), respectivamente. O metabólito M8 de nelfinavir ASC_{0-12h} e de C_{max} foram aumentados por 2,25 vezes (intervalo de confiança 90%: 1,47 - 3,44) e 1,74 vezes (intervalo de confiança 90%: 1,25 – 2,40), respectivamente, na presença de saquinavir reforçado pelo ritonavir mas não alterou o perfil de segurança de nelfinavir.

O efeito de múltiplas doses de nelfinavir (1250 mg duas vezes ao dia) confirmado na farmacocinética de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (1000 mg saquinavir/100 mg ritonavir 2 vezes ao dia) foi avaliado em 12 pacientes infectados pelo HIV. A razão da média geométrica de saquinavir ASC_{0-12h} e de C_{max} na presença e ausência de nelfinavir foi 1,13 (intervalo de confiança 90%: 0,73 – 1,74) e 1,09 (intervalo de confiança 90%: 0,73 – 1,61, respectivamente).

Invirase® reforçado pelo ritonavir combinado com nelfinavir, administrado para 24 pacientes infectados pelo HIV para um rápido tratamento de 7 dias, foi tolerado.

Ritonavir

Foi demonstrado que o saquinavir não altera a farmacocinética do ritonavir após doses orais únicas ou múltiplas em voluntários sadios. O ritonavir inibe extensamente o metabolismo do saquinavir resultando em concentrações plasmáticas muito aumentadas de saquinavir. Os valores da ASC_{0-24} e da C_{max} do saquinavir no estado de equilíbrio obtidos de 10 pacientes que receberam **Invirase**® 600 mg três vezes ao dia, foram de 2598 ng·h/ml e 197 ng/mL, respectivamente.

Invirase® administrado na dose de 1000 mg duas vezes ao dia em combinação com ritonavir 100 mg duas vezes ao dia resultou nas seguintes concentrações plasmáticas de saquinavir no estado de equilíbrio (n=24): ASC_{0-24} de 29214 ng·h/mL, C_{max} de 2623 ng/mL e C_{min} de 371 ng/mL.

Em pacientes infectados pelo HIV, o saquinavir ou **Invirase**® em combinação com ritonavir nas doses de 1000 mg/100 mg duas vezes ao dia proporcionam exposições sistêmicas de saquinavir durante período de 24 horas semelhantes ou maiores do aquelas atingidas com saquinavir 1200 mg três vezes ao dia (Vide item *Propriedades farmacológicas – Farmacocinética*).

Tipranavir

Em um estudo clínico de terapia combinada com dois inibidores de protease reforçados, em pacientes adultos HIV positivos multi-experimentados ao tratamento, tipranavir, co-administrado com baixas doses de ritonavir, causou 78% de redução na concentração mínima de saquinavir. Portanto, o uso concomitante de tipranavir, co-administrado com baixas doses de ritonavir, com saquinavir/ritonavir não é recomendado já que a relevância clínica desta redução não foi estabelecida. Se, eventualmente, esta combinação for considerada necessária, recomenda-se fortemente que os níveis plasmáticos de saquinavir sejam monitorados.

Inibidores da fusão de HIV

Enfuvirtida

Saquinavir reforçado: não foram notadas interações clinicamente significativas em um estudo de 12 pacientes com HIV que receberam enfuvirtida concomitantemente com saquinavir 1000 mg/ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia.

Saquinavir não-reforçado: a interação entre **Invirase**® não-reforçado pelo ritonavir e enfuvirtida não foi avaliada.

Interações com outros medicamentos

Anti-arrítmicos

Bepridila, lidocaína sistêmica, quinidina: as concentrações dessas substâncias podem ser aumentadas quando administradas concomitantemente com **Invirase**® reforçado pelo ritonavir. Recomenda-se cautela e monitoração da concentração terapêutica, se possível, se esses anti-arrítmicos forem administrados com **Invirase**® reforçado pelo ritonavir.

Anticoagulantes

Varfarina: as concentrações da varfarina podem ser afetadas. Recomenda-se a monitoração da *Proporção Normalizada Internacional* se a varfarina for administrada com **Invirase**® reforçado pelo ritonavir.

Anticonvulsivantes

Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína: essas substâncias induzem a CYP3A4 e podem diminuir as concentrações do saquinavir se **Invirase**® não-reforçado pelo ritonavir for administrado concomitantemente. A interação entre **Invirase**® reforçado pelo ritonavir e essas substâncias não foi avaliada.

Antidepressivos

Antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, imipramina): Invirase® reforçado pelo ritonavir pode aumentar as concentrações dos antidepressivos tricíclicos. A monitoração da concentração terapêutica é recomendada para os antidepressivos tricíclicos quando administrados concomitantemente com Invirase® reforçado pelo ritonavir.

Nefazodona: inibe a CYP3A4 e pode aumentar as concentrações do saquinavir. Se a nefazodona for administrada concomitantemente com saquinavir, recomenda-se a monitoração da toxicidade do saquinavir.

Anti-histamínicos

Terfenadina, astemizol: a administração concomitante da terfenadina e saquinavir não-reforçado leva a um aumento da exposição plasmática da terfenadina (ASC) associado com um prolongamento do intervalo QTc. Assim, a terfenadina é contra-indicada em pacientes tratados com Invirase® reforçado pelo ritonavir. Como, semelhantemente, é provável que exista interação, Invirase® reforçado pelo ritonavir não deve ser administrado com astemizol (Vide item *Contra-indicações*).

Antiinfeciosos

Claritromicina:

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de claritromicina (500 mg duas vezes ao dia) e saquinavir (1200 mg três vezes ao dia) a 12 voluntários sadios resultou em valores de ASC e C_{max} de saquinavir no estado de equilíbrio que foram 177% e 187% maiores do que aqueles observados com saquinavir isoladamente. Os valores da ASC e C_{max} da claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que aqueles observados com a claritromicina isoladamente. Não é requerido ajuste de doses quando as duas substâncias são administradas concomitantemente durante período de tempo limitado nas doses estudadas.

Saquinavir reforçado: a interação entre Invirase® reforçado pelo ritonavir e claritromicina não foi avaliada.

Eritromicina:

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de eritromicina (250 mg quatro vezes ao dia) e saquinavir (1200 mg três vezes ao dia) a 22 pacientes infectados pelo HIV, resultou em valores de ASC e C_{max} de saquinavir no estado de equilíbrio que foram 99% e 106% maiores do que aqueles observados com saquinavir isoladamente. Não é requerido ajuste de doses quando as duas substâncias são administradas concomitantemente.

Saquinavir reforçado: a interação entre Invirase® reforçado pelo ritonavir e eritromicina não foi avaliada.

Antibióticos Streptogramínicos, tais como quinupristina / dalfopristina: inibem a CYP3A4 e podem aumentar as concentrações de saquinavir após administração de Invirase® reforçado pelo ritonavir. Se essas substâncias forem administradas concomitantemente com mesilato de saquinavir, é recomendada a monitoração da toxicidade do mesilato de saquinavir.

Antifúngicos

Cetoconazol:

Saquinavir não-reforçado: o uso concomitante de cetoconazol (200 mg uma vez ao dia) e Invirase®, causou um aumento de 1,5 vez nas concentrações plasmáticas de saquinavir, sem aumento na meia vida de eliminação ou qualquer alteração no índice de absorção. A farmacocinética do cetoconazol não é afetada pela administração concomitante com saquinavir na

dose de 600 mg três vezes ao dia. Não é necessário ajuste de dose para nenhuma das substâncias quando elas são administradas concomitantemente nas doses estudadas.

Saquinavir reforçado: Dados de um estudo de interação medicamentosa envolvendo 200 mg/dia de cetoconazol e **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (1000 mg saquinavir/100 mg ritonavir 2 vezes ao dia) em 20 pacientes saudáveis indicaram que a C_{max} e ASC_{0-12h} de ambos, saquinavir e ritonavir no estado de equilíbrio não são alterados. Isto indica que não é necessário ajuste de dose para saquinavir ou ritonavir quando são administradas concomitantemente com ≤ 200 mg de cetoconazol.

O efeito de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (1000 mg saquinavir/ 100 mg ritonavir 2 vezes ao dia) na farmacocinética de cetoconazol (200 mg/dia) foi estudado em 12 pacientes saudáveis. O C_{max} e ASC_{0-24h} de cetoconazol aumentado no estado de equilíbrio em 45% (intervalo de confiança 90%: 32% - 59%) e 168% (intervalo de confiança 90%: 146 % - 193%), respectivamente, na presença de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (1000 mg saquinavir/100 mg ritonavir 2 vezes ao dia). Estes resultados devem ser levados em consideração quando a administrar cetoconazol com saquinavir reforçado pelo ritonavir. Por esta razão, altas doses de cetoconazol (> 200 mg/dia) não são recomendados.

Itraconazol:

Saquinavir não-reforçado: assim como o cetoconazol, o itraconazol é um inibidor moderadamente potente da isoenzima CYP3A4 e uma interação de magnitude semelhante é possível. Se o itraconazol for administrado concomitantemente com saquinavir, recomenda-se a monitoração da toxicidade do saquinavir.

Saquinavir reforçado: a interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e itraconazol não foi avaliada.

Fluconazol / miconazol:

Estas substâncias são inibidoras da isoenzima CYP3A4 e podem aumentar as concentrações plasmáticas do saquinavir. Não foram realizados estudos específicos de interação com nenhuma dessas substâncias.

Antimicobacterianos

Rifabutina

Saquinavir não-reforçado: a rifabutina reduz as concentrações plasmáticas de saquinavir em 40%. A rifabutina e **Invirase®** não-reforçado pelo ritonavir não devem ser administrados concomitantemente (Vide item *Advertências*).

Saquinavir reforçado: a administração concomitante de rifabutina com **Invirase®** 400 mg/ritonavir 400 mg não apresentou efeito significativo sobre a exposição ao saquinavir em 24 pacientes infectados pelo HIV.

Rifampicina

Saquinavir não-reforçado: foi demonstrado que a rifampicina (600 mg uma vez ao dia) diminui as concentrações plasmáticas do saquinavir em 80%. Considerando que isto pode resultar em concentrações subterapêuticas de saquinavir, a rifampicina não deve ser administrada concomitantemente com **Invirase®** não reforçado (Vide item *Advertências*).

Saquinavir reforçado: um estudo em 20 pacientes infectados pelo HIV portadores de tuberculose que estavam recebendo saquinavir 1600 mg/ritonavir/200 mg, uma vez ao dia, demonstrou que a rifampicina reduziu a ASC do saquinavir em aproximadamente 50%. Entretanto, as concentrações observadas de saquinavir geralmente estavam dentro da faixa terapêutica. As concentrações do saquinavir permaneceram dentro da faixa terapêutica em dois pacientes infectados pelo HIV com

tuberculose recebendo tanto **Invirase®** 1000 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia e 450 mg de rifampicina uma vez ao dia, quanto **Invirase®** 400 mg/ritonavir 400 mg duas vezes ao dia e 600 mg de rifampicina uma vez ao dia. Em um estudo de Fase I, randomizado, aberto, de doses múltiplas, envolvendo 28 voluntários sadios, 11 de 17 (65%) voluntários sadios expostos concomitantemente à rifampicina 600 mg uma vez ao dia e **Invirase®** 1000 mg/ritonavir 100 mg administrados duas vezes ao dia, desenvolveram toxicidade hepatocelular grave durante o período de 28 dias do estudo (Vide item *Reações adversas a medicamentos – experiência dos estudos clínicos*). Portanto, a rifampicina não deve ser administrada concomitantemente em pacientes recebendo **Invirase®** reforçado com ritonavir como parte do esquema de tratamento anti-retroviral (Vide item *Contra-indicações*).

Benzodiazepina

Alprazolam, clorazepato, diazepam, flurazepam: as concentrações dessas substâncias podem ser aumentadas quando administradas concomitantemente com **Invirase®** reforçado com ritonavir. Cuidadosa monitoração dos pacientes com relação aos efeitos sedativos é justificada, e uma diminuição da dose da benzodiazepina pode ser requerida.

Midazolam:

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de uma dose oral única de midazolam de 7,5 mg após 3 ou 5 dias de saquinavir 1200 mg três vezes ao dia em 12 voluntários sadios em um estudo duplo-cego, cruzado, aumentou a C_{max} e a ASC do midazolam em 235% e 514% respectivamente. O saquinavir aumentou a meia vida de eliminação do midazolam oral de 4,3 para 10,9 horas e a biodisponibilidade absoluta de 41% para 90%. Os voluntários apresentaram alterações nas habilidades psicomotoras e aumento dos efeitos sedativos. Quando combinado com midazolam intravenoso (0,05 mg/kg) o **Invirase®** diminuiu a depuração do midazolam em 56% e aumentou sua meia vida de eliminação de 4,1 para 9,5 horas; entretanto, apenas foi aumentada a sensação subjetiva dos efeitos da substância. Portanto, doses em bolo de midazolam intravenoso podem ser administradas em combinação com **Invirase®**. Durante a infusão prolongada de midazolam, uma redução inicial da dose de 50% é recomendada (Vide item *Advertências*).

Saquinavir reforçado: a co-administração de uma única dose oral de midazolam 7,5 mg após 2 semanas de administração de **Invirase®/ritonavir** 1000/100 mg duas vezes ao dia em 16 voluntários sadios em um estudo cruzado, aumentou a $C_{máx}$ de midazolam 4,3 vezes e AUC 12,4 vezes. **Invirase®/ritonavir** aumentou a meia vida de eliminação do midazolam de 4,7 para 14,9 horas. Dessa maneira, a co-administração de **Invirase®/ritonavir** com midazolam oral é contra-indicada (Vide item *Advertências*). Considerando que precaução deve ser tomada com a co-administração de **Invirase®** e midazolam parenteral. Não há dados disponíveis no uso concomitante de saquinavir reforçado com ritonavir e midazolam intravenosos; estudos de outros moduladores de CYP3A e midazolam intravenoso resultou em um possível aumento de 3 – 4 vezes no nível plasmático de midazolam. Se **Invirase®** for co-administrado com midazolam parenteral, deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou local similar o qual assegura monitoramento clínico e apropriado gerenciamento médico em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Ajuste de dose deve ser considerado, especialmente se mais que uma única dose de midazolam for administrada.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Felodipino, nifedipino, nicardipino, diltiazem, nimodipino, verapamil, amlodipino, nisoldipino, isradipino: as concentrações dessas substâncias podem ser aumentadas quando administradas concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir. Cautela é justificada e a monitoração clínica dos pacientes é recomendada.

Corticosteróides

Dexametasona: induz a isoenzima CYP3A4 e pode diminuir as concentrações do saquinavir. Recomenda-se cautela, pois o saquinavir pode ser menos eficaz em pacientes recebendo esses medicamentos concomitantemente. A interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e dexametasona não foi avaliada.

Fluticasona e Budesonida: a exposição sistêmica à fluticasona e budesonida foi relatada quando qualquer dessas substâncias foi administrada por via inalatória oral ou intranasal com baixa dose de ritonavir. Foram relatados na literatura vários casos de doença de Cushing associada com esta interação. Deve-se considerar a substituição dessas substâncias pela beclometasona em indivíduos que requerem tratamento com corticosteróide por via inalatória/intranasal.

Glicosídeos digitálicos

Digoxina: a co-administração de dose oral única de digoxina 0,5 mg após 2 semanas de administração de **Invirase®**/ritonavir 1000/100 mg, duas vezes ao dia, em 16 voluntários saudáveis, em um estudo cruzado, aumentou a $C_{\text{máx}}$ em 27 % e a AUC_{0-72} em 49 %. Precaução deve ser tomada quando saquinavir/ritonavir e digoxina são co-administrados. A dose de digoxina deve ser reduzida e a concentração sérica de digoxina deve ser monitorada (Vide item *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Derivados do ergot

Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina: **Invirase®** reforçado pelo ritonavir é contra-indicado em combinação com derivados do ergot devido a potencial toxicidade aguda do ergot (Vide item *Contra-indicações*).

Substâncias que agem sobre a motilidade gastrointestinal

Cisaprida: a administração concomitante de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir com cisaprida pode levar a um aumento na exposição à cisaprida (ASC) associado com prolongamento do intervalo QTc. Assim, a cisaprida é contra-indicada em pacientes recebendo **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (Vide item *Contra-indicações*).

Antagonistas dos receptores histamínicos H₂

Ranitidina:

Saquinavir não-reforçado: houve um aumento na exposição ao saquinavir quando **Invirase®** foi administrado na presença de ranitidina e de alimentos, em relação ao **Invirase®** administrado apenas com alimentos. Isto resultou em valores de ASC de saquinavir que foram 67% maiores. Não se acredita que este aumento seja clinicamente relevante e não é recomendado ajuste da dose do saquinavir.

Saquinavir reforçado: a interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e ranitidina não foi avaliada.

Inibidores da HMG-CoA redutase

Atorvastatina, cerivastatina: são menos dependentes do CYP3A4 para serem metabolizadas. Quando usadas com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir devem ser administradas as menores doses possíveis dessas substâncias e o paciente deve ser monitorado cuidadosamente com relação a sinais/sintomas de miopatia (fraqueza muscular, dor muscular, aumentos dos níveis de creatinina-cinase plasmática).

Pravastatina, fluvastatina: não são metabolizadas pelo CYP3A4 e não são esperadas interações com inibidores de protease, incluindo o ritonavir. Se o tratamento com um inibidor de HMG-CoA redutase for indicado, tanto a pravastatina quanto a fluvastatina são as substâncias recomendadas.

Sinvastatina, lovastatina: são altamente dependentes do metabolismo pelo CYP3A4 e as concentrações plasmáticas são acentuadamente aumentadas quando administradas concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir. As concentrações aumentadas dessas substâncias foram associadas com rabdomiólise e elas são contra-indicadas para uso com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (Vide item *Contra-indicações*).

Imunossupressores

Ciclosporina, tacrolimus, rapamicina: as concentrações dessas substâncias podem ser aumentadas quando administradas concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir. A monitoração das concentrações terapêuticas é recomendada para agentes imunossupressores quando administrados concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir.

Analgésicos narcóticos

Co-administração de saquinavir/ritonavir 1000/100 mg b.i.d. com metadona 60-120 mg uma vez por dia em 12 pacientes HIV com manutenção negativa de metadona, resultou em uma diminuição de 19% na (ASC) de metadona.

Nenhum dos pacientes testados recuou os sintomas neste estudo. Não é necessário ajuste de dosagem quando ritonavir reforçado com saquinavir é combinado com metadona.

Neurolépticos

Pimozida: a administração concomitante de pimozida e **Invirase®** reforçado pelo ritonavir pode levar a um aumento da exposição à pimozida (ASC) associado com prolongamento do intervalo QTc. Assim, a pimozida é contra-indicada em pacientes recebendo **Invirase®** reforçado pelo ritonavir (Vide item *Contra-indicações*).

Contraceptivos orais

Etinilestradiol: a concentração do etinilestradiol pode ser diminuída quando administrado concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir. Devem ser utilizadas medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando contraceptivos orais à base de estrogênios são administrados concomitantemente.

Inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5)

Sildenafil: a administração concomitante de saquinavir 1200 mg três vezes ao dia no estado de equilíbrio com sildenafil 100 mg em dose única, um substrato do CYP3A4, resultou em um aumento de 140% e de 210% na C_{max} e na ASC do sildenafil, respectivamente. A sildenafil não apresentou nenhum efeito sobre a farmacocinética do saquinavir. Recomenda-se usar a sildenafil com cautela em doses reduzidas de não mais do que 25 mg a cada 48 horas, com aumento da monitoração dos eventos adversos, quando administrado concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir.

Tadalafila: as concentrações da tadalafila podem ser aumentadas quando administradas concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir. Recomenda-se usar a tadalafila com cautela em doses reduzidas de não mais do que 10 mg a cada 72 horas, com aumento da monitoração dos eventos adversos, quando administrada concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir.

Vardenafila: as concentrações da vardenafila podem ser aumentadas quando administrada concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir. Recomenda-se usar a vardenafila com cautela em doses reduzidas de não mais do que 2,5 mg a cada 72 horas, com aumento da monitoração dos eventos adversos, quando administrada concomitantemente com **Invirase®** reforçado pelo ritonavir.

Inibidores da bomba de prótons:

Administração concomitante de omeprazol (40 mg 1 vez ao dia) e **Invirase®**/ritonavir (2 vezes ao dia) para 18 voluntários saudáveis resultaram em valores de ASC e $C_{máx}$ do saquinavir no estado de equilíbrio que foram 82% (intervalo de confiança 90%: 44% - 131%) e 75% (intervalo de confiança 90%: 38% - 123%) maiores que os vistos com **Invirase®**/ritonavir isoladamente. O nível do plasma de ritonavir não mudou significativamente após o uso de omeprazol. Não estão disponíveis dados da administração concomitante de **Invirase®**/ritonavir e outros inibidores de bomba. Se omeprazol ou outro inibidor da bomba de prótons for ingerido concomitantemente com **Invirase®**/ritonavir, é recomendado o monitoramento para potencial toxicidade de saquinavir.

Outras interações

Suco de toranja:

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de **Invirase®** e suco de toranja em administração única em voluntários sadios, resultou em um aumento de 50% e de 100% na exposição ao saquinavir para suco de toranja normal e duplamente concentrado, respectivamente. Não se acredita que este aumento seja clinicamente relevante e não é recomendado ajuste de dose do saquinavir.

Saquinavir reforçado: a interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e suco de toranja não foi avaliada.

Cápsulas de alho

Saquinavir não-reforçado: a administração concomitante de cápsulas de alho (dose aproximadamente equivalente a dois a quatro dentes de alho) e saquinavir 1200 mg três vezes ao dia a nove voluntários sadios, resultou em uma diminuição da ASC do saquinavir de 51% e uma diminuição dos níveis médios de vale em 8 horas pós-dose de 49%. Os níveis médios da C_{max} do saquinavir diminuíram em 54%. Portanto, pacientes em tratamento com saquinavir não devem ingerir cápsulas de alho devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e perda da resposta virológica com possível resistência a um ou mais componentes do esquema de tratamento anti-retroviral (Vide item *Advertências*).

Saquinavir reforçado: a interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e cápsulas de alho não foi avaliada.

Erva de São João (*hypericum perforatum*):

Saquinavir não-reforçado: determinados produtos derivados de ervas também podem conter componentes que podem inibir ou induzir a CYP3A4 ou glicoproteína-P e podem, portanto, causar alterações na farmacocinética do saquinavir. Preparações à base de ervas, contendo erva de São João (*hypericum perforatum*), não devem ser utilizadas durante tratamento com **Invirase®** devido ao risco de causarem diminuição das concentrações plasmáticas e perda das respostas virológicas e possível resistência a um ou mais componentes do esquema de tratamento anti-retroviral (Vide item *Advertências*).

Saquinavir reforçado: a interação entre **Invirase®** reforçado pelo ritonavir e erva de São João não foi avaliada.

Outras interações potenciais

Substâncias que são substratos do CYP3A4

Embora não tenham sido realizados estudos específicos, a administração concomitante de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir com substâncias que são metabolizadas pela via do CYP3A4 (por exemplo: dapsona, disopiramida, quinina, fentanil e alfentanil) pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas dessas substâncias. Portanto, essas combinações devem ser administradas com cautela (Vide item *Contra-indicações e Advertências*).

Substâncias que são substratos da glicoproteína-P

A administração concomitante de **Invirase®** reforçado pelo ritonavir com substâncias que são substratos da glicoproteína-P (gp-P) (exemplo: azitromicina) pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas dessas substâncias e, portanto, a monitoração de sua toxicidade é recomendada.

Inibidores da CYP3A4

Pode ocorrer um aumento das concentrações plasmáticas do saquinavir se for administrado concomitantemente com substâncias inibidoras da isoenzima CYP3A4. Se tais substâncias forem administradas concomitantemente com **Invirase®** a monitoração da toxicidade do saquinavir pode ser necessária.

Indutores da CYP3A4 ou da glicoproteína-P

Por outro lado, outras substâncias que induzem a CYP3A4 também podem reduzir as concentrações plasmáticas do saquinavir.

Substâncias que reduzem o tempo de trânsito gastrointestinal

Não se sabe se a administração de substâncias que reduzem o tempo de trânsito gastrointestinal (exemplo: metoclopramida) pode resultar em concentrações mais baixas de saquinavir.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Experiência dos estudos clínicos com Invirase®

Os eventos adversos relatados mais frequentemente com pelo menos uma possível relação para saquinavir reforçado pelo ritonavir (por exemplo, reações adversas) foram náusea, diarreia, fadiga, vômito, flatulência e dor abdominal.

Reações adversas de estudos clínicos com saquinavir reforçado pelo ritonavir

Dados limitados de dois estudos estão disponíveis onde a segurança de saquinavir cápsula (1000 mg duas vezes ao dia) usado em combinação com ritonavir baixa dose (100 mg duas vezes ao dia) foi estudada em 311 pacientes por pelo menos 48 semanas. Reações adversas nos estudos principais estão resumidas na Tabela 4, o qual também inclui anormalidades laboratoriais que foram observadas com o saquinavir cápsula em combinação com ritonavir (48 semanas).

Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de seriedade decrescente.

Tabela 4: Incidências de reações adversas e anormalidades laboratoriais do MaxCmin1 e MaxCmin2 estuda [muito comum ($\geq 10\%$); comum ($\geq 1\%$ para $< 10\%$)]

Frequência de reações do sistema orgânico	Reações Adversas	
	Grau 3 & 4	Todos os graus
<i>Distúrbios do Sistema Linfático e Sangue</i>		
Comum	Anemia	Anemia
<i>Distúrbios do Sistema Imune</i>		
Comum		Hipersensibilidade
<i>Distúrbios no Metabolismo e Nutrição</i>		

Comum	<i>Diabetes mellitus</i>	<i>Diabetes mellitus</i> , anorexia, apetite aumentada
<i>Distúrbios Psiquiátricos</i>		
Comum		Libido diminuído, distúrbios do sono
<i>Distúrbios do Sistema Nervoso</i>		
Comum		Parestesia, neuropatia periférica, vertigem, alteração do paladar, dor de cabeça
<i>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</i>		
Comum		Dispnéia
<i>Distúrbios gastrointestinais</i>		
Muito comum		Diarréia, náusea
Comum	Diarréia, náusea, vômito	Vômito, distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, constipação, boca seca, dispepsia, eructação, flatulência, lábio seco, diarréia
<i>Distúrbios cutâneos e tecido subcutâneo</i>		
Comum	Lipodistrofia adquirida	Lipodistrofia adquirida, alopecia, pele seca, eczema, lipoatrofia, prurido, erupção
<i>Distúrbios do tecido conectivo e músculo-esquelético</i>		
Comum		Espasmo muscular
<i>Distúrbios gerais e condições do local de administração</i>		
Comum	Fadiga	Astenia, fadiga, aumento do tecido adiposo, mal-estar
<i>Investigações</i>		
Muito comum		Aumento de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, colesterol sanguíneo, triglicérides e lipoproteína de baixa densidade Diminuição da contagem de plaqueta
Comum		Aumento de amilase sanguínea, bilirrubina, creatinina Diminuição de hemoglobina, contagem de linfócitos, contagem de células sanguíneas brancas

Adicionalmente, as seguintes reações adversas ocorreram em estudos clínicos não reforçado pelo saquinavir e não mencionados na tabela acima são fornecidos para complemento:

Distúrbios do Sistema Nervoso: hipoestesia, coordenação anormal e hemorragia intracraniana.
Distúrbios Psiquiátricos: estado confusional, depressão, ansiedade, tentativa de suicídio, insônia e distúrbio da libido.

Distúrbios do tecido cutâneos e pele: síndrome de *Stevens-johnson*, dermatite bolhosa, erupção medicamentosa e reação cutânea severa, associaram-se com o aumento dos testes da função hepática.

Distúrbios hepatobiliares: icterícia, hipertensão portal e exacerbação da doença hepática crônica com elevado Grau 4 no teste da função hepática.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: febre, ulceração da mucosa e dor no peito.

Distúrbios do tecido conectivo e músculo-esquelético: fraqueza muscular e poliartrite.

Distúrbios do Sistema Linfático e Sangue: anemia hemolítica e neutropenia.

Distúrbios Gastrointestinais: ascite, pancreatite e obstrução intestinal.

Investigações: aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea, aumento e diminuição da glicose sanguínea.

Distúrbios no Metabolismo e Nutrição: diminuição do apetite.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluindo cistos e pólipos): papiloma, leucemia mielóide aguda.

Distúrbios urinários e renais: nefrolitíase.

Distúrbios vasculares: vasoconstrição

Experiência pós-comercialização com saquinavir

Os eventos adversos sérios e não sérios obtidos dos relatos espontâneos (onde saquinavir foi tomado como inibidor único de protease ou em combinação com ritonavir), não mencionados em nenhum dos itens acima, para os quais uma relação causal com o tratamento com saquinavir não pode ser excluída, estão descritas abaixo. Como estes dados vêm de relatórios espontâneos, a frequência de eventos adversos é desconhecida.

- Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade.
- Distúrbios metabólicos e nutricionais:
 - *diabetes mellitus* ou hiperglicemia, algumas vezes associados com cetoacidose.
 - Lipodistrofia: A combinação da terapia anti-retroviral foi associada com redistribuição da gordura corpórea (lipodistrofia) em pacientes infectados com HIV incluindo a perda de gordura periférica e subcutânea facial, aumento de gordura intra-abdominal e visceral, hipertrofia da mama e acúmulo de gordura em volta do pescoço (búfalo hump).
 - A combinação da terapia anti-retroviral foi associada com anormalidades metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia.
- Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, convulsões
- Distúrbios vasculares: houve relatos de aumento de sangramento, incluindo hematomas cutâneos e hemartroses espontâneos, em pacientes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores de protease.
- Distúrbios hepatobiliares: hepatite.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

11. SUPERDOSE

Foram relatados poucos casos de superdose com **Invirase®**.

Em caso de superdose, o médico deve ser procurado para que o tratamento adequado seja instituído.

Há pouca experiência de superdose com saquinavir.

Enquanto que superdose aguda ou crônica de somente saquinavir não resultou em complicações maiores, em combinação com outros inibidores de proteases, os sintomas de superdose e sinais como fraqueza geral, fadiga, náusea, vômito, perda de cabelo, boca seca, hiponatremia, perda de peso e hipotensão ortostática foram observados.

Não há antídoto específico para superdose com saquinavir. Tratamento de superdose com saquinavir deve consistir de medições gerais de suporte, incluindo, monitoramento dos sinais vitais e ECG, e observação do status clínico dos pacientes. Se indicado, prevenções de próximas absorções podem ser consideradas. Como saquinavir liga-se fortemente à proteínas, é improvável que diálises possa beneficiar com remoção significativa da substância ativa.

12. ARMAZENAGEM

Condições de conservação:

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C).

Invirase® cápsulas deve ser armazenado em seu frasco original fechado.

MS-1.0100.0538

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Invirase® 200 mg cápsula

Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basiléia

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 7.0
