

SVIR

Saquinavir

Cápsula gelatinosa mole – 200 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SVIR

saquinavir

APRESENTAÇÕES

Svir – Cápsula gelatinosa mole 200 mg:

Frasco contendo 180 cápsulas.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole contém:

saquinavir 200 mg

(Excipientes: álcool etílico, polietilenoglicol 35-óleo de rícino, butilidroxitolueno, ácido oleico).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **SVIR** (saquinavir), em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para o tratamento de pacientes infectados pelo vírus HIV.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos de saquinavir em combinação com os análogos de nucleosídeos na contagem de células CD4 e RNA plasmático foram avaliados em pacientes infectados pelo HIV-1. O mesilato de saquinavir mostrou anteriormente ser capaz de retardar o aparecimento de doença definidora de Aids em dois grandes estudos, randomizados, duplo-cegos e em pacientes previamente tratados com zidovudina e pacientes virgens de tratamento ou tratados por um período muito curto. Os efeitos de saquinavir (1000 mg) em combinação com ritonavir na dose “booster” (100 mg) administrados 2 vezes por dia foi avaliado em um estudo grande, randomizado e aberto em pacientes adultos infectados pelo HIV-1 (MaxCmin 1).

Em um estudo paralelo aberto, randomizado, comparando saquinavir (n = 90) e mesilato de saquinavir (n = 81) em combinação com dois inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa de escolha no tratamento de pacientes virgens de tratamento. O número médio de células CD4 basais foi de 429 células/mL e a média da carga viral basal foi de 4,8 log 10 cópias/mL. Após 16 semanas de tratamento, havia uma média de supressão da carga viral de – 2,0 log 10 cópias/mL no braço contendo saquinavir, comparado a – 1,6 log 10 cópias/mL no braço contendo mesilato de saquinavir. A magnitude da redução na carga viral foi limitada pela sensibilidade do ensaio usado, especialmente no braço do saquinavir no qual 80% dos pacientes tinham carga viral abaixo do limite de detecção (< 400 cópias/mL) na semana 16, comparado com 43% dos pacientes com mesilato de saquinavir (p = 0,001). Na semana 16, o aumento no número de células CD4 foi de 97 e 115 células/mm³ para o braço saquinavir e mesilato de saquinavir, respectivamente. O saquinavir produziu uma redução duradoura na carga viral e um aumento sustentado nas células CD4 durante as 48 semanas. Na semana 48, a redução média na carga viral no grupo randomizado para saquinavir foi de –1,94 log 10 cópias/mL. Baseado nesses pacientes com um resultado válido de HIV RNA na semana 48, a proporção de pacientes no grupo de saquinavir com carga viral abaixo do limite de quantificação foi de 78% (n = 65). Para a análise de intenção de tratar (ITT) o dado correspondente foi de 57%. O aumento médio de células CD4 no braço de saquinavir foi de 168,8 células/mL.

No estudo MaxCMin 1, a eficácia e segurança de saquinavir/ ritonavir 1000/100 mg 2 vezes/dia foram comparadas com indinavir/ritonavir 800/100 mg 2 vezes/dia, ambos associados a 2 inibidores de transcriptase reversa. As características basais dos dois braços eram semelhantes com contagem de CD4 ao redor de 272 células/mm³ e carga viral ao redor de 3.9 log 10 cópias/mL. Após 48 semanas de estudo, na análise de intenção de tratamento notou-se um aumento de células CD4 de 85 e 73 células/mm³ nos braços com saquinavir e indinavir respectivamente, e uma queda da carga viral para menos que 400 cópias em 69% dos pacientes no braço com saquinavir/ritonavir versus 53% no braço com indinavir/ritonavir.

No estudo MaxCMin2, a segurança e a eficácia de saquinavir 1000/100 mg 2 vezes/dia foi comparada com lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 vezes/dia, ambos associados a 2 inibidores da transcriptase reversa em 324 pacientes. A mediana do CD4 basal foi comparável nos dois grupos e ao redor de 240 células/mm³. A mediana da carga viral basal nos dois grupos também foi comparável nos dois grupos e ao redor de 4.5 log₁₀ cópias/mL. Após 48 semanas a proporção de pacientes com carga viral RNA abaixo de 50 cópias/mL era de 53% e 60% no grupo com intenção de tratamento e 74% e 70% no grupo em tratamento, respectivamente para os braços com saquinavir e lopinavir, mostrando atividade antiviral comparável nos dois grupos. Uma resposta imunológica forte e semelhante foi verificada nos dois braços com aumento de 106 e 110 células CD4 por mm³, respectivamente nos grupos com saquinavir e lopinavir. Nenhuma diferença na incidência de eventos adversos, graus 3 ou 4, foi verificada entre os dois braços.

Resistência

Isolados de HIV com susceptibilidade reduzida ao saquinavir (aumento de 4 vezes ou mais na IC₅₀ em relação ao basal, ou seja, resistência fenotípica) foram selecionadas *in vitro*. A análise genotípica destes isolados mostrou várias mutações no gene da protease do HIV, mas somente aquelas da posição 48 (glicina por valina = G48V) e 90 (leucina por metionina = L90M) foram consistentemente associadas com resistência ao saquinavir. A mutação G48V reduz a capacidade replicativa do HIV-1. Outras mutações acessórias, que ocorrem após as mudanças nas posições 48 e/ou 90 no gene da protease também foram observadas numa frequência menor.

Num estudo com 47 pacientes que receberam saquinavir em combinação com dois análogos nucleosídeos por um período de 48 semanas, dez pacientes apresentaram carga viral >400 cópias/mL. A análise da sequência do gene da protease nesses pacientes indicou a presença da mutação L90M em um paciente após 16 e 24 semanas, sem alteração fenotípica da susceptibilidade ao saquinavir. O plasma de um outro paciente mostrou uma mistura da G48 selvagem com a substituição G48V após 24 semanas, que se consolidou na substituição G48V apenas, com mutações secundárias nos códons 54 e 82 após 48 semanas. Essa substituição G48V acentua a redução da susceptibilidade fenotípica ao saquinavir nos vírus mutantes. A redução da susceptibilidade fenotípica ao saquinavir não foi observada em nenhuma outra amostra analisada. A incidência de resistência foi muito baixa para permitir a inferência com a resposta clínica. Em resumo, a incidência global de resistência no gene da protease ao saquinavir observada nessa coorte após 48 semanas de tratamento com saquinavir foi de 4% e as alterações genotípicas foram detectadas mais rapidamente que as fenotípicas. Até o momento, a terapia com saquinavir demonstrou um padrão de mutações único e consistente.

Resistência cruzada

Resistência cruzada entre saquinavir e os inibidores de transcriptase reversa é improvável por causa de seus alvos enzimáticos diferentes. Os isolados do HIV resistentes a zidovudina são sensíveis ao saquinavir, e inversamente, os isolados de HIV resistentes ao saquinavir são sensíveis a zidovudina. Entre os inibidores da protease verificaram-se variados níveis de resistência cruzada. Análises de isolados resistentes ao saquinavir de pacientes seguindo terapia prolongada com mesilato de saquinavir (24 a 147 semanas) mostraram que uma parte dos pacientes tinha resistência à pelo menos um de quatro outros inibidores de protease (indinavir, nelfinavir, ritonavir e amprenavir). Entretanto, a maioria dos pacientes foi sensível à pelo menos um outro inibidor de protease.

Dados de pacientes que falharam ou não estavam respondendo à terapia com mesilato de saquinavir e foram subsequentemente trocados para outro inibidor de protease sugerem que qualquer perda de sensibilidade ao segundo inibidor de protease pode ser o resultado da ocorrência de mutações acessórias que surgem após a alteração primária nos códons 48 e/ou 90.

A resistência cruzada com lopinavir ainda não foi determinada em ensaios clínicos, embora isolados em laboratório com substituições nos códons 10, 84 e 90 ou 10, 48, 82 e 90 não mostraram reduções significativas na susceptibilidade ao lopinavir.

Altos níveis de resistência a outros inibidores de protease não necessariamente significam resistência ao saquinavir. Em um estudo isolado de 19/20 pacientes que desenvolveram resistência ao indinavir apresentavam níveis de IC₉₅ menores que 1000 nM contra o saquinavir. Estudos limitados de clones contendo mutações de resistência associadas ao nelfinavir, amprenavir e ritonavir mostraram resistência significativa a estes inibidores de protease, mas não ao saquinavir. No entanto, tratamento extensivo com inibidores de protease após falência pode levar a resistência cruzada em um processo dinâmico e complexo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 do tipo peptídica 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.

Diferentemente dos análogos nucleosídeos (por ex.: zidovudina), o saquinavir atua diretamente em seu alvo enzimático viral. O saquinavir não necessita de ativação metabólica, o que amplia sua potencial eficácia nas células em latência. Saquinavir é ativo em concentrações nanomolares em linhagens linfoblásticas e monocíticas e em culturas de linfócitos e monócitos infectados por linhagens laboratoriais ou isolados clínicos do HIV-1. Experimentos em cultura de células mostraram que o saquinavir produz um efeito antiviral aditivo contra o HIV-1 em combinação dupla ou tripla com diversos inibidores da transcriptase reversa (p. ex.: zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina, estavudina e nevirapina), sem aumento da citotoxicidade, além de um claro sinergismo quando em combinação dupla com lopinavir.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do saquinavir quando administrado como base não foi avaliada. Em pacientes infectados pelo HIV recebendo múltiplas doses de saquinavir (400 a 1200 mg, três vezes ao dia), foi observado um aumento maior do que a dose proporcional nas concentrações plasmáticas do saquinavir. Seguindo múltiplas doses de saquinavir (1200 mg, três vezes ao dia) em pacientes HIV positivos, a média da área sob a curva de concentração plasmática versus curva de tempo (AUC) de estado de equilíbrio no intervalo entre duas tomadas (AUC₀₋₈) foi de 3485 a 7249 ng.h/mL comparado a 866 ng.h/mL seguindo múltiplas doses com 600 mg, três vezes ao dia de mesilato de saquinavir. O perfil farmacocinético do saquinavir manteve-se estável durante o tratamento de longo prazo.

Os valores de AUC e concentração plasmática máxima (C_{máx}) no estado de equilíbrio em pacientes infectados pelo HIV-1 recebendo saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, foram aproximadamente tão elevados quanto àqueles verificados em indivíduos saudáveis que receberam o mesmo tratamento.

O efeito da diarreia crônica ou má-absorção de saquinavir é desconhecido. Entretanto, para mesilato de saquinavir não foi demonstrada nenhuma diferença na absorção gastrointestinal entre pacientes HIV positivos com ou sem diarreia de intensidade leve a moderada.

O saquinavir é substrato do *MDR 1*, transportador de múltiplos fármacos (glicoproteína-P).

Efeito dos alimentos na absorção oral

Quando utilizado em combinação com ritonavir *booster* na dose 1000 mg/100 mg 2 vezes/dia em 6 pacientes infectados pelo HIV-1, a AUC de 12 horas do saquinavir no dia 14 era de 18840 ng.h/mL depois de um jejum normal com 20 gramas de gordura e 23440 ng.h/mL depois de um jejum com 45 gramas de gordura.

A AUC média de 12 horas após uma única dose de 800 mg de dose oral de saquinavir em voluntários sadios foi aumentada de 167 ng.h/mL, sob condições de jejum, para 1120 ng.h/mL quando saquinavir foi administrado após um jejum reforçado (45 g de proteína, 76 g de carboidrato, 55 g de gordura; total de 961 kcal). A concentração média dada pela AUC de 12 horas após uma dose de 1200 mg de saquinavir em voluntários saudáveis (n = 12) foi aumentada de 952 ng.h/mL, após uma refeição leve (2 g de proteína, 50 g de carboidrato, 28 g de gordura; total de 524 kcal), para 1388 ng.h/mL quando saquinavir foi administrado após um jejum reforçado (45 g de proteína, 76 g de carboidrato, 55 g de gordura; total de 961 kcal).

Distribuição

O saquinavir é distribuído amplamente nos tecidos. O volume médio de distribuição no estado de equilíbrio após administração intravenosa foi de 700 L. Foi demonstrado que saquinavir apresenta um alto grau de ligação proteica (aproximadamente 97%) independente da concentração até 30 mcg/mL.

Metabolismo e eliminação

Estudos *in vitro* usando microsomas de tecido hepático humano 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. Essa isoenzima é responsável pela conversão do fármaco numa série de derivados mono e dihidroxilados inativos. Em estudos de balanço de massa, após a administração oral de saquinavir marcado com ¹⁴C, a principal via de excreção foi a fecal (88%) e apenas 1% foi excretado pela urina.

A diferença percentual entre o fármaco livre circulante no plasma comparada à radioatividade total entre a dose intravenosa (66%) e a dose oral (13%) de saquinavir marcado com ^{14}C sugere que o saquinavir é submetido a um extenso metabolismo de primeira passagem. Isso é confirmado pela alta depuração sistêmica dose independente – 1,14 L/h/kg – observada após a administração intravenosa. O tempo médio de permanência do saquinavir foi de 7 horas.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Pacientes com disfunção renal ou hepática

Nenhuma investigação foi realizada acerca da farmacocinética de saquinavir em pacientes com disfunção renal ou hepática.

Efeitos relacionados ao sexo, raça e idade

Em voluntários sadios não foi observado nenhum efeito na farmacocinética de saquinavir na dose de 1200 mg relacionado ao sexo. A influência da raça na farmacocinética de saquinavir não foi determinada. A farmacocinética de saquinavir não foi investigada em pacientes acima de 65 anos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SVIR (saquinavir) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao saquinavir ou a quaisquer dos componentes contidos na cápsula. **SVIR** em associação com ritonavir, também não deve ser utilizado em pacientes com hipersensibilidade ao ritonavir ou a quaisquer dos componentes contidos na cápsula de ritonavir.

SVIR (saquinavir) não deve ser administrado com os seguintes fármacos pelo risco de arritmias: amiodarona, astemizole, terfenadina, cisaprida e pimozida; pelo risco de toxicidade aguda por *Ergot*: diidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina. **SVIR** (saquinavir) em associação com ritonavir não deve ser usado com: flecainida e propafenona (pelo risco de arritmias cardíacas); triazolam e midazolam (pelo risco de sedação prolongada); sinvastatina e lovastatina (pelo risco de rabdomiólise); rifampicina (pelo risco de toxicidade hepatocelular severa). **SVIR** em associação com ritonavir não deve ser administrado com os seguintes fármacos pelo risco de redução da concentração: rifabutina, rifampicina e efavirenz (vide “Interações medicamentosas”).

SVIR (saquinavir) é contraindicado em pacientes com disfunção hepática severa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os pacientes devem ser informados que saquinavir não é a cura da infecção pelo HIV e que podem continuar adquirindo doenças associadas à infecção avançada pelo HIV, incluindo as infecções oportunistas. Os pacientes também devem saber que podem experimentar toxicidade associada a medicamentos administrados concomitantemente.

Diabetes melito e hiperglicemia: *Diabetes melito* de início recente, hiperglicemia ou exacerbação de *diabetes melito* existente foram relatados em pacientes recebendo inibidores de protease. Em alguns destes a hiperglicemia foi severa e em alguns casos foi também associada com cetoacidose. Muitos pacientes tinham condições clínicas complexas, algumas das quais requeriam terapia com agentes que tinham sido associadas com o desenvolvimento de *diabetes melito* ou hiperglicemia. Uma relação causal entre terapia com inibidores de protease e desenvolvimento de hiperglicemia não foi estabelecida.

Pacientes com hemofilia: Foram descritos casos de aumento das hemorragias, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease. Em alguns pacientes, fator VIII adicional foi administrado. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com os inibidores da protease foi continuado ou reintroduzido caso o tratamento tinha sido descontinuado. Uma relação causal não foi claramente estabelecida. Desta maneira, os pacientes hemofílicos devem estar cientes da possibilidade de um aumento de sangramento.

Insuficiência hepática: Em casos de insuficiência hepática leve, nenhum ajuste prévio da dose recomendada é necessário. O uso de saquinavir por pacientes com insuficiência hepática moderada não foi estudado. Na ausência destes estudos, cuidados devem ser tomados, pois podem ocorrer aumentos nos níveis de saquinavir. Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, há relatos de exacerbação de disfunção hepática crônica, incluindo hipertensão portal, em pacientes com hepatite B ou C, cirrose ou outras anormalidades hepáticas concomitantes (vide “Contraindicações”), portanto o acompanhamento de sinais e sintomas da toxicidade hepática nestes pacientes deve ser considerado.

Insuficiência renal: O *clearance* renal constitui apenas uma via de eliminação secundária. Portanto, nenhum ajuste na dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal. Entretanto, pacientes com insuficiência renal severa não foram estudados, e cuidados devem ser tomados quando se prescreve saquinavir para esta população.

Pacientes idosos e crianças: A segurança e eficácia do saquinavir em pacientes infectados pelo HIV menores do que 16 anos não foi estabelecida. Informações sobre crianças tratadas com saquinavir são limitadas. Devido aos níveis plasmáticos significativamente menores em crianças, quando comparados a adultos, **SVIR** (saquinavir) não deve ser utilizado sem ritonavir. Quando saquinavir (50 mg/kg 2 vezes/dia) é coadministrado com nelfinavir ou ritonavir, a exposição ao saquinavir é aumentada e, quando em combinação com ritonavir, pode chegar a exposições 2 vezes maiores do que com a dose habitual de saquinavir 1200 mg 3 vezes/dia em adultos.

Da mesma forma, a experiência com o uso de saquinavir em pacientes maiores que 60 anos infectados pelo HIV é limitada.

Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas: Não é conhecido se o saquinavir tem efeito na habilidade de dirigir e usar máquinas.

Redistribuição da gordura corporal: A redistribuição da gordura corporal com obesidade central, acúmulo de gordura na região dorsocervical (gibosidade), perda de gordura periférica, aumento dos seios e aparência “cushingoide”, têm sido observados em pacientes recebendo terapia antirretroviral combinada. Está também associada a anormalidades metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina e hiperglicemia. Um risco aumentado de lipodistrofia está associado a maior idade, duração prolongada do tratamento, uso de D4T, hipertrigliceridemia e hiperlactatemia. O exame clínico deve incluir a avaliação de gordura corporal. Medidas de lípides séricos e glicemia são recomendadas. No caso de anormalidades metabólicas deve-se considerar troca de esquema terapêutico ou adição de tratamentos designados para a correção destas anormalidades (como hipolipemiantes). Os mecanismos destes eventos bem como suas consequências e o impacto no aumento do risco cardiovascular ainda não são conhecidos.

Gravidez e lactação: Avaliações de estudos experimentais em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos com respeito ao desenvolvimento do embrião ou do feto, o curso da gravidez e sobre o desenvolvimento peri e pós-natal. A experiência clínica em mulheres grávidas é limitada. O saquinavir deverá ser administrado durante a gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os possíveis riscos ao feto.

Não existem dados disponíveis em humanos ou em animais de laboratório quanto à secreção do saquinavir no leite materno. O potencial para reações adversas ao saquinavir em lactentes não pode ser medido e, portanto, a amamentação deve ser descontinuada previamente ao recebimento do saquinavir. Especialistas recomendam que mulheres infectadas pelo HIV não amamentem seus filhos em nenhuma circunstância, a fim de evitar a transmissão do HIV

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O metabolismo do saquinavir é mediado pelo citocromo P450, com a enzima específica CYP3A4, responsável por 90% do metabolismo hepático. Além disso, saquinavir é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). Portanto, fármacos que compartilham esta via metabólica ou modificam a atividade da CYP3A4 e/ou P-gp, podem modificar a farmacocinética do saquinavir. Da mesma maneira, saquinavir também pode modificar a farmacocinética de outros fármacos que sejam substrato do CYP3A4 ou da P-gp.

O ritonavir pode afetar a farmacocinética de diversos fármacos, pois é um potente inibidor da CYP3A4 e P-gp. Portanto, quando saquinavir é administrado com ritonavir, considerações devem ser feitas sobre potenciais interações do ritonavir com outros fármacos, como a contra-indicação da flecainida e propafenona por exemplo.

Interação com rifampicina e rifabutina

SVIR (saquinavir) quando usado sem ritonavir como parte do esquema antirretroviral não deve ser administrado concomitante a rifampicina ou rifabutina pois essa associação resulta numa significativa redução da concentração plasmática de saquinavir. A coadministração de rifabutina 300 mg, uma vez ao dia, e saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, a 14 pacientes infectados pelo HIV, reduziu a concentração de equilíbrio do saquinavir (no 10º dia de tratamento) em 47% e 31% baseado na AUC(0-8) e na C_{máx} (0-8), respectivamente.

A coadministração de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia e saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, para 14 voluntários sadios do sexo masculino, reduziu a concentração de saquinavir no estado de equilíbrio (14º dia de tratamento) em 70% e 65% baseado na AUC(0-8) e na C_{máx} (0-8), respectivamente. Dados limitados de estudos suportam o uso de saquinavir com rifampicina ou rifabutina, quando associado ao ritonavir (*booster*) dentro do esquema antirretroviral. Um estudo com 20 pacientes coinfectados HIV/tuberculose que receberam saquinavir / ritonavir na dose de 1600 mg/200 mg 1 vez/dia demonstrou que a rifampicina reduz a AUC do saquinavir em aproximadamente 50%, mas as concentrações do saquinavir observadas estavam dentro da requerida para ação terapêutica.

Em estudo clínico farmacológico com voluntários sadios, 11/17 (65%) dos expostos a rifampicina 600 mg, diariamente, utilizada em associação com ritonavir 100 mg e saquinavir 1000 mg, duas vezes ao dia (ritonavir como *booster* para saquinavir), desenvolveram significativa toxicidade hepatocelular. Os testes de função hepática em todos os voluntários afetados retornaram gradativamente ao normal após a descontinuação dos três fármacos. Portanto a rifampicina não deve ser administrada em pacientes que estejam utilizando saquinavir com *booster* de ritonavir como parte do regime antirretroviral.

Interação com inibidores da HMG-CoA redutase

As concentrações plasmáticas de inibidores da HMG-CoA redutase, principalmente os que são metabolizados pelo citocromo P450 3A4 tais como a sinvastatina e a lovastatina, podem potencialmente aumentar se coadministrados ao **SVIR** (saquinavir) com ou sem ritonavir. Visto que concentrações elevadas de sinvastatina e lovastatina podem causar, em casos raros, eventos adversos graves tais como mialgia e rabdomiólise, a associação de saquinavir, com ou sem ritonavir, a esses dois fármacos deve ser evitada.

Precauções devem ser tomadas se **SVIR**, com ou sem ritonavir, for administrado concomitantemente a artovastatina e cerivastatina, que embora menos dependentes, também são metabolizadas pelo citocromo CYP3A4. O uso de uma dose reduzida destas medicações deve ser considerado, seguido por cuidadosa observação de sinais e sintomas de miopatia, tais como fraqueza muscular, dor muscular e aumento dos níveis de CPK.

Se o uso de um inibidor do HMG-COA redutase é indicado, a preferência deve ser pela pravastatina ou fluvastatina que não são dependentes do metabolismo do citocromo CYP3A4 e interações com ritonavir e outros inibidores de protease não são esperados.

Interação com midazolam e outros benzodiazepínicos

As concentrações plasmáticas de midazolam aumentam quando coadministrado ao saquinavir. Portanto, a associação de saquinavir e midazolam ou outro sedativo potente metabolizado pelo CYP3A4 (por ex.: triazolam) deve ser usada com cautela. Estudos com dose única de 7,5 mg de midazolam após 5 dias de saquinavir 1200 mg/ 3 vezes/dia em voluntários sadios demonstraram um aumento de 235% da C_{max} de midazolam, 514% da AUC e aumento da meia-vida do midazolam de 4,3 para 10,9 horas, com evidência clínica de aumento do efeito sedativo. Consequentemente a dose de midazolam deve ser significativamente reduzida quando usada em associação com **SVIR**. Quando combinado com midazolam endovenoso, saquinavir reduz o *clearance* do benzodiazepínico em 56% e aumenta a meia-vida de 4,1 para 9,5 horas. No entanto não parece haver repercussão clínica objetiva relacionada a este aumento. Desta forma doses endovenosas em bolus podem ser administradas, mas em infusão contínua a dose deve ser reduzida pela metade. A interação do midazolam com saquinavir associado ao ritonavir não foi avaliada, mas considerando as interações com ritonavir e ações no citocromo CYP3A4, midazolam e/ou triazolam não devem ser administrados ao **SVIR** quando associado ao ritonavir. Outros benzodiazepínicos como alprazolam, clorazepato, diazepam e flurazepam podem ter suas concentrações aumentadas quando em combinação com saquinavir. Monitorização cuidadosa dos efeitos sedativos desta medicação é recomendada e uma redução na dose do benzodiazepínico pode ser necessária.

Interação com anti-infecciosos (incluindo antifúngicos)

claritromicina: Administração concomitante de claritromicina (500 mg, duas vezes ao dia) e saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, a voluntários sadios resultou em valores da AUC e C_{max} do saquinavir em estado de equilíbrio que foram 177% e 187% maiores do que aqueles observados com saquinavir isoladamente. Os valores do AUC e C_{max} da claritromicina foram aproximadamente 40% maiores do que aqueles observados com claritromicina isoladamente. Nenhum ajuste de dose é necessário quando os dois fármacos são administrados simultaneamente nas doses estudadas. A interação de saquinavir associado a ritonavir com claritromicina não foi avaliada.

eritromicina: O uso concomitante da eritromicina (250 mg 4 vezes/dia) com saquinavir 1200 mg 3 vezes/dia para 22 pacientes HIV positivos resultou em aumento de 99% e 106% da AUC e C_{max} do saquinavir. Quando administrados concomitantemente não há necessidade de ajuste das doses. A interação de saquinavir associado a ritonavir com eritromicina não foi avaliada.

estreptograminas (quinopristin/dalfopristin): São inibidores do CYP3A4 e podem aumentar as concentrações de **SVIR** com ou sem ritonavir. Se estas medicações forem administradas de forma concomitante deve-se acompanhar cuidadosamente a toxicidade do saquinavir.

cetoconazol e outros azóis: A coadministração de cetoconazol 400 mg, uma vez ao dia, e saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, a 12 voluntários sadios do sexo masculino, aumentou a exposição do saquinavir no estado de equilíbrio (7º dia do tratamento) em 190% e 171% baseado na AUC(0-8) e na C_{máx} (0-8) respectivamente. A exposição de cetoconazol praticamente não se alterou (redução de 6% na AUC(0-8) e aumento de 1% na C_{máx} (0-8)). Não é necessário um ajuste de dose quando os dois fármacos são associados nas doses estudadas e por tempo limitado. Itraconazol, fluconazol e miconazol também são inibidores do CYP3A4 e, embora nenhum estudo específico desta interação, pode haver aumento dos níveis de saquinavir. Nestes casos é recomendado que a toxicidade do saquinavir seja cuidadosamente monitorada. A interação de saquinavir associado ao ritonavir com cetoconazol, itraconazol, fluconazol e miconazol não foi avaliada.

Interação com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5)

sildenafil: A coadministração de saquinavir (1200 mg, 3 vezes ao dia) ao sildenafil (100 mg dose única), que é um substrato do CYP3A4, resultou num aumento de 140% na C_{máx} de sildenafil e de 210% na AUC. Sildenafil não interferiu na farmacocinética do saquinavir. Quando coadministrado com **SVIR**, com ou sem ritonavir, deve-se considerar a utilização de sildenafil em doses reduzidas de não mais que 25 mg a cada 48 horas com observação cuidadosa dos eventos adversos. As concentrações do tadalafil também podem ser aumentadas na coadministração com **SVIR**, com ou sem ritonavir, e devem ser observadas as doses reduzidas de não mais do que 10 mg a cada 72 horas, além da monitoração dos eventos adversos. O vardenafil também deve ser administrado em doses reduzidas de não mais do que 2,5 mg a cada 72 horas, quando coadministrado com **SVIR**, com ou sem ritonavir, e a mesma atenção de monitorização dos eventos adversos deve ser tomada.

Inibidores da bomba de prótons: Administração concomitante de omeprazol (40 mg 1 vez ao dia) e saquinavir / ritonavir (2 vezes ao dia) para 18 voluntários saudáveis resultaram em valores de AUC e C_{máx}. do saquinavir no estado de equilíbrio que foram 82% e 75% maiores que os vistos com saquinavir/ ritonavir isoladamente. Se omeprazol ou outro inibidor da bomba de prótons for ingerido concomitantemente com **SVIR** / ritonavir, é recomendado o monitoramento para potencial toxicidade de saquinavir.

Anti-histamínicos: terfenadina e astemizol: A administração concomitante de terfenadina e de saquinavir resultou em aumento dos valores da AUC da terfenadina que foram associados ao prolongamento do intervalo QTC. **SVIR**, com ou sem ritonavir, não deve ser administrado simultaneamente com a terfenadina ou astemizol.

Antiarrítmicos: bepridil, lidocaína sistêmica e quinidina: Monitorização da concentração terapêutica e observação cuidadosa são recomendadas quando **SVIR**, com ou sem ritonavir, é administrado com estas substâncias.

Anticoagulantes: As concentrações de varfarina podem ser afetadas pelo saquinavir, portanto monitorização do INR deve ser realizada quando administrada concomitantemente com **SVIR**, com ou sem ritonavir.

Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína e fenobarbital: Estes fármacos são indutores do CYP3A4 e podem reduzir as concentrações do **SVIR** administrado sem ritonavir. A interação destes fármacos e de saquinavir com ritonavir não foi avaliada.

Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina): **SVIR** com ritonavir pode aumentar a concentração dos antidepressivos tricíclicos. A concentração terapêutica destes fármacos deve ser monitorada quando coadministradas com **SVIR**/ritonavir.

nefazodona: Inibe o CYP3A4 e pode aumentar as concentrações do saquinavir. Se for utilizada concomitantemente com **SVIR**, com ou sem ritonavir, recomenda-se monitorar a toxicidade do saquinavir.

Bloqueadores dos canais de cálcio (felodipina, nifedipina, nicardipina, diltiazem, nimodipina, verapamil, amlodipina, nisoldipina e isradipina): As concentrações destas substâncias podem ser aumentadas pela coadministração de **SVIR**, com ou sem ritonavir. Observação clínica cuidadosa é recomendada nestes casos.

Corticosteroides: Dexametasona é indutora do CYP3A4 e pode reduzir as concentrações do **SVIR** (saquinavir) administrado sem ritonavir. A interação deste fármaco e do saquinavir com ritonavir não foi avaliada. Fluticasona e budesonida administradas por via oral ou inalatória podem levar a uma exposição sistêmica, com casos descritos de doença de Cushing quando administradas concomitantemente com doses baixas de ritonavir. Portanto deve haver cautela no uso concomitante de **SVIR**/ritonavir com estas substâncias. Considerações devem ser feitas em relação à mudança para beclometasona quando houver necessidade de terapia inalatória /intranasal com corticoides.

Derivados da ergotamina (diidroergotamina, ergotamina e metilergonovina): **SVIR** com ou sem ritonavir é contraindicado em combinação com os derivados da ergotamina devido à possibilidade de toxicidade aguda destas substâncias.

Agonistas de receptores H-2: ranitidina: Há um aumento na exposição quando o mesilato de saquinavir foi dosado na presença de ranitidina e alimento, em relação ao mesilato de saquinavir administrado isoladamente com alimento. Isto resultou em valores 67% maiores da AUC. Estes resultados não foram clinicamente relevantes e nenhum ajuste na dose destas medicações é recomendado. A interação destes fármacos e de saquinavir com ritonavir não foi avaliada.

cisaprida: A coadministração da cisaprida e **SVIR** (saquinavir) com ou sem ritonavir pode levar a um aumento da AUC da cisaprida, o que está associado com prolongamento do intervalo QT. Portanto a administração de **SVIR** com cisaprida está contraindicada.

Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus e rapamicina): As concentrações destes produtos podem aumentar quando administradas concomitantemente com **SVIR** com ou sem ritonavir. Monitorização da concentração terapêutica dos imunossupressores é recomendada quando coadministradas com **SVIR** ou **SVIR**/ritonavir.

Analgésicos/narcóticos: A concentração da metadona pode ser reduzida quando coadministrada com **SVIR**/ritonavir. Aumento da dose pode ser necessário.

Neurolépticos: pimozida: A coadministração da pimozida e **SVIR** com ou sem ritonavir, pode levar a um aumento da AUC da pimozida, que está associado a um prolongamento do intervalo QT. Portanto a administração de **SVIR**, com ou sem ritonavir, com pimozida está contraindicada.

Contraceptivo oral: etinilestradiol: A concentração do etinilestradiol pode ser reduzida quando coadministrada com **SVIR**/ritonavir. Métodos contraceptivos alternativos ou adicionais devem ser usados quando estes medicamentos são coadministrados.

Produtos Naturais: Saquinavir sem ritonavir: A administração concomitante de 600 mg de saquinavir e o suco à base de uva em concentração quadruplicada em administração única em voluntários sadios resultou em um aumento de 54% na exposição ao saquinavir. Este aumento não parece ser clinicamente relevante e nenhum ajuste na dose de saquinavir é recomendado. A coadministração de saquinavir com cápsulas de alho em voluntários resultou em uma queda da AUC de saquinavir de 51%. As concentrações plasmáticas reduzidas podem comprometer a eficácia. Outros produtos naturais como a Erva de São João (*Hypericum perforatum*) contém componentes que podem inibir ou induzir o CYP3A4 ou glicoproteína P e portanto alterar a farmacocinética. Estes produtos não devem ser utilizados concomitantemente com **SVIR**, pelo risco de redução nas concentrações plasmáticas. A interação de saquinavir/ritonavir com suco de uva, erva de São João ou cápsulas de alho não foi estudada.

Outros

Embora estudos específicos não tenham sido realizados, a coadministração de saquinavir com ou sem ritonavir com fármacos que são metabolizados pela via CYP3A4 (dapsona, disopiramida, quinina, fentanil, alfentanil) pode acarretar aumento da concentração plasmática destes fármacos e, portanto devem ser usados com cuidado. Da mesma forma o uso concomitante de **SVIR** com ou sem ritonavir, como substratos da glicoproteína P (Ex.: azitromicina) também pode levar a aumento da concentração plasmática destes fármacos e monitorar a toxicidade é recomendado nestes casos. Por outro lado, coadministrar **SVIR** (saquinavir) com inibidores da isoenzima CYP3A4 pode levar a aumento dos níveis plasmáticos de saquinavir. Nestes casos recomenda-se monitorar os níveis plasmáticos do fármaco. **SVIR** administrado com indutores potentes da isoenzima CYP3A4 ou da glicoproteína P pode resultar em redução dos níveis plasmáticos de saquinavir, portanto outras alterações devem ser consideradas.

Agentes antirretrovirais:

Interação com ritonavir: As concentrações plasmáticas de saquinavir aumentam quando administrados simultaneamente com o ritonavir. Em grupos de 8 voluntários sadios, a administração concomitante de ritonavir (200 mg, duas vezes ao dia; 300 mg, duas vezes ao dia; 400 mg, duas vezes ao dia) e saquinavir 800 mg, duas vezes ao dia, resultou em respectivos 1589%, 1981% e 2158% de aumento na AUC em estado de equilíbrio do saquinavir comparado com monoterapia com saquinavir (800 mg, duas vezes ao dia). A farmacocinética do ritonavir não foi afetada pela administração concomitante do saquinavir. A dose recomendada de **SVIR** em associação com ritonavir é de 1000 mg de **SVIR** mais 100 mg de ritonavir, duas vezes ao dia.

Doses maiores de ritonavir podem estar associadas ao aumento da incidência de eventos adversos. Em um estudo em que saquinavir e ritonavir foram usados em terapia combinada por até 24 semanas, doses de ritonavir maiores do que 400 mg, duas vezes ao dia ou doses de ritonavir e saquinavir maiores do que 400 mg, duas vezes ao dia foram associadas com aumento dos efeitos adversos. Em alguns casos a coadministração de saquinavir em associação com ritonavir levou a eventos

adversos severos, principalmente cetoacidose diabética e distúrbios hepáticos, especialmente em pacientes com doença hepática preexistente. Portanto, terapia combinada de saquinavir e ritonavir deve ser usada com cautela nestes pacientes. (vide “Interações medicamentosas”).

fosamprenavir:

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

Em 18 pacientes infectados por HIV tratados com saquinavir/ritonavir 1000/100 mg e 700 mg de fosamprenavir, duas vezes ao dia, os valores da AUC e C_{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 **SVIR** / ritonavir é combinado com fosamprenavir.

indinavir: Administração concomitante de indinavir com saquinavir (800 mg ou 1200 mg em dose única) resultou em um aumento de 620% ou 364% na AUC plasmática do saquinavir, respectivamente. Atualmente, não há nenhum dado de segurança e eficácia disponível a partir do uso desta combinação. A administração de **SVIR** com *booster* de ritonavir deve ser feita com cuidado pois doses baixas de ritonavir com indinavir podem 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 AUC₀₋₁₂ confirmada do saquinavir foi 15130 e 16977 ng.h/mL, C_{máx} 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, baseando-se em uma comparação histórica com lopinavir/ritonavir unicamente. Não é necessário ajuste de dosagem quando **SVIR**/ritonavir é combinado com lopinavir.

nelfinavir: A administração concomitante de uma única dose de 1200 mg de saquinavir no quarto dia de doses múltiplas de nelfinavir (750 mg, três vezes ao dia) a 14 pacientes infectados pelo HIV, resultou em valores de AUC e C_{máx} de saquinavir que foram 392% e 179% maiores do que aqueles vistos com saquinavir isoladamente. Administração concomitante de uma única dose de 750 mg de nelfinavir no quarto dia de múltiplas doses de saquinavir (1200 mg, três vezes ao dia) aos mesmos pacientes resultou em valores da AUC do nelfinavir que foram 18% maiores do que aqueles vistos com nelfinavir sozinho, os valores da C_{máx} permaneceram inalterados. A interação entre saquinavir em associação com ritonavir e nelfinavir não foi avaliada.

tipranavir: Em um estudo clínico de terapia combinada com dois inibidores de protease reforçados, em pacientes adultos HIV positivos multi-experimentados ao tratamento, tipranavir, coadministrado 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.

delavirdina: A coadministração de delavirdina e mesilato de saquinavir resultou num aumento de 348% na AUC de mesilato de saquinavir. Atualmente há poucos dados de segurança e nenhum dado de eficácia dessa combinação. Num estudo preliminar e pequeno, houve um aumento nos níveis das enzimas hepatocelulares em 13% dos indivíduos nas primeiras semanas de uso desses fármacos associados (6% grau 3 ou 4). Alterações hepáticas devem ser monitoradas com frequência quando essa associação for utilizada. A interação entre saquinavir em associação com ritonavir e delavirdina não foi avaliada.

nevirapina: Administração concomitante de nevirapina com mesilato de saquinavir resultou em uma redução de 24% na AUC plasmática do saquinavir. A interação entre saquinavir em associação com ritonavir e nevirapina não foi avaliada.

efavirenz: A coadministração de efavirenz (600 mg) e saquinavir (1200 mg) três vezes ao dia, para 12 indivíduos reduziu a AUC de saquinavir em 62% e a C_{máx} em 50%. As concentrações de efavirenz também foram levemente reduzidas (aproximadamente 12%). Devido a esses resultados, o saquinavir não deve ser administrado sem ritonavir em combinação com efavirenz. Saquinavir/ritonavir: Nenhuma alteração clinicamente relevante nas concentrações de saquinavir ou de

efavirenz foi notada em 24 voluntários sadios que receberam saquinavir /ritonavir/efavirenz 1600 mg/200 mg/600 mg 1 vez ao dia.

zalcitabina e zidovudina: O uso concomitante de mesilato de saquinavir com zalcitabina e/ou zidovudina foi pesquisado em adultos. A absorção, distribuição e eliminação de cada um dos fármacos foram inalteradas quando eles foram usados conjuntamente. A interação entre saquinavir em associação com ritonavir e zalcitabina ou zidovudina não foi avaliada.

didanosina/saquinavir/ritonavir: Os efeitos de uma dose única de didanosina de 400 mg na farmacocinética de saquinavir em 8 voluntários sadios que receberam saquinavir com ritonavir 1600 mg/100 mg uma vez ao dia por duas semanas resultou em decréscimo da AUC e C_{max} do saquinavir em aproximadamente 30% e 25% respectivamente, sem efeitos na C_{min}. Estas alterações não foram clinicamente significantes.

enfuvirtida: saquinavir/ritonavir: Nenhuma interação clinicamente significativa foi notada em um estudo com 12 pacientes HIV que receberam enfuvirtida concomitantemente com saquinavir com ritonavir 1000 mg/100 mg duas vezes ao dia.

tenofovir: saquinavir reforçado: Administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila com saquinavir/ritonavir 1000/100 mg não teve efeito clínico significativo na exposição ao saquinavir. Em 18 pacientes infectados por HIV tratados com saquinavir/ritonavir 1000/100 mg duas vezes ao dia e 300 mg de fumarato de tenofovir desoproxila uma vez ao dia, os valores da AUC 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 **SVIR**/ritonavir é combinado com fumarato de tenofovir desoproxila.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em refrigerador, em sua embalagem original fechada, entre 2 e 8°C. Após a abertura da embalagem, armazenar em temperatura ambiente (até 25°C), e utilizar o medicamento em um período máximo de 3 meses. O prazo de validade do produto é de 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem. Este medicamento não deve ser tomado após o prazo de validade indicado na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Depois de aberto, este medicamento pode ser utilizado em período máximo de 3 meses.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose padrão

Adultos e crianças maiores de 16 anos:

* **SVIR** (saquinavir) administrado sem ritonavir:

A dose recomendada é de 1200 mg três vezes ao dia, por via oral e dentro de 2 horas após uma refeição. Para melhor biodisponibilidade recomenda-se que **SVIR** seja associado a baixas doses de ritonavir (reforço).

* **SVIR** (saquinavir) administrado com ritonavir ou outros Inibidores de Protease:

Em associação com ritonavir a dose recomendada de **SVIR** é de 1000 mg (5 cápsulas de 200 mg) com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, em combinação com outros agentes antirretrovirais por via oral e dentro de 2 horas após uma refeição. O ritonavir deve ser ingerido ao mesmo tempo que o **SVIR**.

Para tratamento combinado envolvendo outros inibidores de protease, modificação da dose de **SVIR** pode ser necessária (ver “Interações medicamentosas”). Para a dose recomendada para os antirretrovirais usados em terapia combinada, refira-se à completa informação referente(s) ao(s) medicamento(s) correspondente(s). Como os demais inibidores de protease, a adesão ao tratamento prescrito é fundamental.

Para informações de pacientes de grupos especiais refira-se ao item “advertências”.

Instruções para doses especiais

Ajuste de dose:

* *SVIR (saquinavir) em terapia combinada: Para toxicidade grave que possa ser associada ao uso de SVIR (saquinavir), o tratamento deve ser interrompido. Doses de SVIR (saquinavir) abaixo de 1200 mg, três vezes ao dia, podem levar a reduções não proporcionais na concentração do fármaco e, portanto, não são recomendadas. Para terapia combinada envolvendo alguns outros antirretrovirais (por ex. nelfinavir, ritonavir e delavirdina) pode ser necessária uma redução na dose de SVIR (saquinavir) visto que esses fármacos podem elevar os níveis plasmáticos de saquinavir (vide “Interações medicamentosas”).*

Pacientes com insuficiência renal e/ou hepática:

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática de intensidade leve a moderada. Deve-se tomar precaução em pacientes com insuficiência renal ou hepática severa.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança do saquinavir foi pesquisada em mais de 500 pacientes que receberam o fármaco ou como monoterapia ou em combinação com agentes antirretrovirais. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve. Os eventos adversos relatados com maior frequência entre pacientes tratados com saquinavir foram: diarreia, náusea, desconforto abdominal e dispepsia.

Eventos clínicos adversos, de moderada ou severa intensidade, considerados como pelo menos possivelmente relacionados ao fármaco de estudo ou de relação desconhecida relatados em mais de 2% dos pacientes tratados com saquinavir 1200 mg, três vezes ao dia, mais o tratamento de escolha com uma duração média de tratamento de 48 semanas eram em ordem de frequência: diarreia, náusea, desconforto abdominal, dispepsia, flatulência, cefaleia, fadiga, vômitos, depressão e dor abdominal.

Outros eventos adversos, de moderada à severa intensidade, considerados pelo menos possivelmente relacionados ao fármaco de estudo ou de relação desconhecida, relatados em mais de 2% de pacientes com saquinavir foram: constipação, insônia, ansiedade, desordens do libido; alteração do paladar, dor músculo-esquelética e verrugas.

O saquinavir não altera o padrão, a frequência ou gravidade das principais reações adversas associadas aos análogos nucleosídeos. Para conhecer as recomendações de ajuste posológico e as reações adversas associadas aos fármacos para outros fármacos usados em combinação, os médicos devem consultar os manuais específicos para cada um dos respectivos medicamentos.

Corpo como um todo: Redistribuição ou acúmulo de gordura corporal (Ver “Precauções e Advertências”, Distribuição de gordura).

Outros Eventos Adversos Secundários

Eventos adversos graves pelo menos possivelmente relacionados ao uso do saquinavir e mesilato de saquinavir relatados a partir de ensaios clínicos estão listados abaixo: confusão, ataxia e fraqueza; leucemia mieloblástica aguda; anemia hemolítica; tentativa de suicídio; síndrome de Stevens-Johnson; reações cutâneas graves associadas com aumento dos testes de função hepática; trombocitopenia e hemorragia intracraniana; agravamento de uma hepatopatia crônica com elevação de grau 4 nos testes funcionais hepáticos, icterícia, ascites; febre por fármacos; erupções cutâneas bolhosas e poliartrites; nefrolitíases; pancreatites; obstrução intestinal; hipertensão portal e vasoconstrição periférica.

Descrevem-se a seguir os eventos adversos relatados seguindo a terapia mesilato de saquinavir e que podem não ter sido listados acima. Entre os eventos adversos (moderados a graves) com uma incidência > 2% considerados pelo menos possivelmente relacionados ao saquinavir observados em um estudo com o mesilato de saquinavir, quando administrado como monoterapia, estão incluídos: neuropatia periférica, ulceração da mucosa bucal e *rash*. Eventos adversos graves e não graves a partir de relatos espontâneos de mesilato de saquinavir após comercialização, para os quais uma relação causal relacionada ao saquinavir não pode ser excluída, são os seguintes: mialgia, sonolência, convulsões, reações alérgicas, hepatites e diabetes.

Anormalidades Laboratoriais

Anormalidades laboratoriais clinicamente importantes (variando de grau 0 para graus 3 ou 4, ou mudanças a partir do grau 1 para o grau 4) relatados em 2% dos pacientes tratados com saquinavir incluíram a diminuição da glicose; aumento do CPK, aumento da gamaglutamiltransferase, aumento da ALT, aumento da AST, aumento do potássio e neutropenia.

As seguintes anormalidades laboratoriais clinicamente importantes foram relatadas seguindo o tratamento com os regimes contendo o saquinavir ou o mesilato de saquinavir: hipocalcemia ou hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperbilirrubinemia, hiperamilasemia, hipopotassemia, hiponatremia ou hipernatremia, diminuição da hemoglobina, trombocitopenia.

Em um exame clínico, a incidência de mudanças de grau >1 nas transaminases (ALT e AST) durante as 48 semanas do estudo foi de 27 a 33%. Em 46% dos casos, tratava-se apenas de um único valor anormal. Apenas 3 a 4% dos pacientes apresentaram mudanças >3 nos graus de nível das transaminases, e menos de 0,5% dos pacientes foram obrigados a descontinuar o estudo devido à elevação dos testes funcionais hepáticos.

10. SUPERDOSE

Um paciente após ingestão de 8 gramas de mesilato de saquinavir em dose única foi tratado com indução da êmese no prazo de 2 horas após a ingestão e não apresentou nenhuma sequela. Há dois relatos de superdosagem em pacientes que tomaram saquinavir (num caso a quantidade não foi estabelecida; o segundo paciente ingeriu de 3,6 a 4 g de uma vez). Nenhum evento adverso foi relatado em ambos os casos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar maiores orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS:

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA E COM RETENÇÃO DA RECEITA.

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

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho/caixa.

MS N.º 1.0298.0309

Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Encapsulado por:

Relthy Laboratórios Ltda.

CNPJ nº 58.884.735/0001-05 - Indústria Brasileira

Av. José Vieira, 446 - Indaiatuba-SP

Fabricado e Distribuído por:

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia - km 14 – Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014.



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
27/06/2014	-----	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	-----	-----	10457 – SIMILAR- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Cápsula gelatinosa mole de 200 mg Frasco contendo 180 cápsulas.