

RESUMEN DE CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO.

Nombre del producto:	Invirase® (Saquinavir)
Forma farmacéutica:	Comprimido recubierto
Fortaleza:	500,0 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 120 comprimidos recubiertos
Titular del Registro Sanitario, país:	F. Hoffmann-La Roche S. A., Suiza.
Fabricante, país:	Roche Farma S. A., España.
Número de Registro Sanitario:	M-07-018-J05
Fecha de Inscripción:	15 de enero de 2007.
Composición:	
Cada comprimido recubierto contiene:	
Saquinavir (eq. a 571,5 mg de mesilato de saquinavir)	500,0 mg
Lactosa monohidratada	38,5 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas

Invirase está indicado para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales.

Contraindicaciones

Consúltese también la ficha técnica completa del ritonavir, que se usa en combinación con Invirase.

Invirase está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al saquinavir o a cualquier otro componente de las cápsulas o los comprimidos recubiertos.
- Insuficiencia hepática grave (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).
- Pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida.

- Bradicardia clínicamente relevante, insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y antecedentes de arritmias sintomáticas.

Está contraindicada la administración de Invirase junto con fármacos que:

- Presentan interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos (v. 2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Podría interactuar y provocar efectos secundarios potencialmente mortales. La tabla 1 presenta ejemplos de fármacos cuyo uso con Invirase está contraindicado.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Tabla 1 Ejemplos de fármacos conocidos por estar contraindicado su uso con Invirase

Ejemplos de fármacos de cada grupo conocidos por estar contraindicado su uso con Invirase		
Grupo farmacológico	Ejemplos	Efecto secundario
Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1	Alfuzosina	Las concentraciones potencialmente elevadas de alfuzosina pueden provocar hipotensión arterial y arritmia cardíaca potencialmente mortal.
Antiarrítmicos	Clase IA: (por ejemplo: quinidina en la UE) Clase IB (por ejemplo: lidocaína [sistémica]) Clase IC (por ejemplo: flecainida, propafenona, bepridil) Clase III (por ejemplo: amiodarona, dofetilida)	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antidepresivos	Trazodona	Las concentraciones elevadas de trazodona pueden provocar una arritmia cardíaca potencialmente mortal. Se han observado casos de hipotensión arterial, náuseas, mareos y síncope.
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina Mizolastina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Antiinfecciosos	Claritromicina Eritromicina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal

	Halofantrina	
Antimicobacterianos	Rifampicina	Toxicidad hepatocelular grave
Antipsicóticos	Lurasidona Pimozida Clozapina Haloperidol Clorpromazina Sertindol Tioridazina Ziprasidona	Reacciones potencialmente graves o potencialmente mortales Arritmia cardíaca potencialmente mortal
	Quetiapina	Aumento de la toxicidad relacionada con la quetiapina
Derivados ergóticos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Ergotismo agudo
Estimulantes de la motilidad gastrointestinal	Cisaprida	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH	Atazanavir	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
INNTI	Rilpivirina: cambio de la rilpivirina por Invirase, así como el uso concomitante.	Arritmia cardíaca potencialmente mortal.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Simvastatina, lovastatina	Rabdomiólisis
Inmunodepresores	Tacrolimús	Arritmia cardíaca potencialmente mortal
Sedantes/Hipnóticos	Triazolam, midazolam oral	Sedación prolongada o aumentada
Inhibidores de tirosina-cinasas	Dasatinib Sunitinib	Arritmia cardíaca potencialmente mortal.
Otros medicamentos que son sustratos del CYP3A4	Disopiramida Quinina	Arritmia cardíaca potencialmente mortal.

Precauciones

Aspectos que deben considerarse al empezar el tratamiento con Invirase:

Invirase debe administrarse en combinación con ritonavir (v. 2.2 Posología y forma de administración). Consúltese la ficha técnica del ritonavir para obtener información sobre otras medidas de precaución. No se recomienda administrar Invirase en combinación con otro potenciador farmacocinético (por ejemplo: cobicistat), dado que no se han establecido recomendaciones posológicas.

Los pacientes deben saber que Invirase no cura la infección por el VIH, de modo que pueden seguir adquiriendo enfermedades asociadas con la infección por el VIH avanzada, como las infecciones oportunistas.

También se debe advertir a los pacientes de que podrían presentar reacciones adversas asociadas a los medicamentos administrados simultáneamente.

Anomalías de la conducción cardíaca y de la repolarización:

Se han observado prolongaciones proporcionales a la dosis de los intervalos QT y PR en voluntarios sanos que recibieron Invirase. Invirase está contraindicado en pacientes con prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y con trastornos electrolíticos, particularmente la hipopotasemia no corregida. Antecedentes familiares de muerte repentina en una edad joven pueden sugerir una prolongación congénita del intervalo QT. Está contraindicada la administración de Invirase con algunos fármacos que dan lugar a interacciones farmacocinéticas y que asimismo prolongan el intervalo QT, el intervalo PR o ambos (v. 2.3 Contraindicaciones y 2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

No se recomienda administrar Invirase a pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. Si se considera preciso su uso, es aconsejable actuar con cautela y se debe realizar un ECG si aparecen signos de arritmias cardíacas. Invirase debe utilizarse con precaución en pacientes que padezcan una cardiopatía estructural y en pacientes con antecedentes de anomalías del sistema de conducción cardíaca y con cardiopatía isquémica o miocardiopatías, ya que estos pueden tener mayor riesgo de sufrir anomalías de la conducción cardíaca.

Se suspenderá la administración de Invirase/ si aparecen arritmias importantes o una prolongación significativa de los intervalos QT o PR. Generalmente las mujeres y los ancianos pueden ser más propensos a los efectos sobre el intervalo QT asociados al fármaco. La magnitud de la prolongación de los intervalos QT y PR puede aumentar a medida que se elevan las concentraciones del saquinavir, por lo que no debe superarse la dosis recomendada de Invirase. No se ha estudiado el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado con Invirase en una dosis de 2.000 mg 1v/d más ritonavir en una dosis de 100 mg 1v/d, por lo que no se recomienda su administración.

Pacientes que comiencen el tratamiento con Invirase. Antes de empezar la administración, debe realizarse un ECG. Los pacientes con un intervalo QT \geq 450 msec no deben comenzar el tratamiento con Invirase. En los pacientes con un intervalo QT $<$ 450 ms, se recomienda realizar un ECG bajo tratamiento.

En los pacientes sin tratamiento previo que inician la terapia con Invirase, se recomienda administrar Invirase en dosis de 500 mg y ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento y a continuación Invirase en dosis de 1.000 mg y ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el intervalo QT inicial es $<$ 450 ms, se recomienda realizar un ECG bajo tratamiento al cabo de unos 10 días de administración.

En pacientes con un intervalo QT que aumente hasta $>$ 480 msec o con una prolongación $>$ 20 msec respecto al valor previo al tratamiento, debe retirarse Invirase (V. 3.1.3 Efectos en el electrocardiograma).

Pacientes estables con Invirase y que requieran medicación concomitante que pueda elevar el intervalo QT o pacientes en tratamiento que pueda elevar el intervalo QT y que requieran concomitantemente Invirase, sin tratamiento alternativo disponible y con unos beneficios esperados superiores a los riesgos, antes de iniciarse el tratamiento concomitante, debe realizarse un ECG, y los pacientes con un intervalo QT \geq 450 msec no deben recibir el tratamiento concomitante (v. 2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En presencia de un intervalo QT basal $<$ 450 msec, debe realizarse un ECG en el curso del tratamiento. Si el intervalo QT

aumenta posteriormente a > 480 mseg o se produce un incremento > 20 mseg después de iniciado el tratamiento concomitante, el médico se guiará por su juicio clínico para suspender la administración de Invirase, del tratamiento concomitante o de ambos.

Insuficiencia hepática:

Invirase está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 2.3 Contraindicaciones).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada, según los pocos datos de los que se dispone (v. 2.5.6 Insuficiencia hepática y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). En pacientes con hepatitis B o C subyacente, cirrosis, alcoholismo crónico u otras alteraciones hepáticas subyacentes, se han descrito casos de empeoramiento de la hepatopatía y desarrollo de hipertensión portal al comenzar el tratamiento con Invirase. Entre los síntomas asociados se cuentan los siguientes: ictericia, ascitis, edema y, en ocasiones, varices esofágicas. Varios de estos pacientes fallecieron. No se ha determinado que exista una relación causal entre Invirase y el desarrollo de hipertensión portal. Debe considerarse la conveniencia de aumentar la vigilancia de los signos y síntomas de hepatotoxicidad.

Insuficiencia renal:

Dado que el saquinavir se metaboliza y se elimina principalmente por vía hepática, el aclaramiento renal constituye tan sólo una vía de eliminación secundaria. Por lo tanto, no es necesario un ajuste en la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal (v. 2.5.5 Insuficiencia renal). Ahora bien, dado que no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda actuar con precaución cuando se prescriba Invirase a esta población.

Niños:

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Invirase en pacientes menores de 2 años infectados por el VIH. Para niños de 2 a ≤ 16 años, no pueden hacerse recomendaciones posológicas que sean fiablemente efectivas y estén por debajo de los niveles que resultan preocupantes en lo que respecta a la prolongación de los intervalos QT y PR.

Ancianos:

La experiencia con pacientes mayores de 60 años es escasa.

Hemofilia:

Se ha descrito un aumento de las hemorragias (por ejemplo, hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis) en hemofílicos de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. A algunos pacientes se les administró factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa no se suspendió o pudo reintroducirse tras una interrupción pasajera. Se ha invocado una posible relación causal, aunque todavía se desconoce cuál puede ser el mecanismo de acción. Así pues, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que aumenten las hemorragias.

Diabetes mellitus e hiperglucemia:

Se han descrito casos de diabetes mellitus de desarrollo reciente, hiperglucemia o empeoramiento de una diabetes preexistente en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos de ellos, la hiperglucemia fue grave y en ocasiones se asoció a cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban complicaciones médicas, algunas de las cuales requerían tratamiento con fármacos que se han asociado con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de la proteasa y la aparición de hiperglucemia o diabetes mellitus.

Redistribución del tejido adiposo:

En los pacientes que reciben politerapia antirretrovírica se ha observado redistribución y acumulación del tejido adiposo corporal, consistente en obesidad central, aumento del tejido adiposo dorsocervical (cuello de bisonte), pérdida de tejido graso periférico, hipertrofia mamaria y "aspecto cushingoide". La politerapia antirretrovírica se ha asociado también a anomalías metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia. La gravedad de estos trastornos metabólicos varía dentro de cada uno de los tres grupos de antirretrovirales y entre ellos (inhibidores de la proteasa, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa [INTI] e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa [INNTI]). La edad avanzada, una larga duración del tratamiento antirretrovírico, el uso de estavudina, la hipertrigliceridemia y la hiperlactecemia comportan un mayor riesgo de lipodistrofia. La exploración clínica debe incluir la evaluación de los signos físicos de redistribución del tejido adiposo. Se aconseja vigilar la lipidemia y la glucemia. En caso de alteraciones metabólicas, debe considerarse la posibilidad de cambiar el tratamiento antirretrovírico o administrar un tratamiento específico para corregirlas (por ejemplo, con hipolipidemiantes). En la actualidad, se desconoce el mecanismo de estos fenómenos y las consecuencias a largo plazo, incluido el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (v. 2.6 Reacciones adversas).

Osteonecrosis

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

Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (también denominado Síndrome de Reconstitución Inmunitaria, Síndrome de Reactivación Inmunitaria o Enfermedad de Restauración Inmunitaria)

Se han notificado casos de Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria (SIRI) en pacientes bajo tratamiento antirretrovírico de combinación, incluido Invirase. Durante la fase inicial del tratamiento antirretrovírico de combinación en pacientes con inmunodeficiencia intensa se puede desarrollar una reacción inflamatoria general a microorganismos patógenos oportunistas que no provocan síntomas o residuales o a autoantígenos, y pueden producirse afecciones clínicas graves o el agravamiento de los síntomas, que quizá precisen más evaluación y tratamiento.

También se han notificado trastornos autoinmunitarios en el marco de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el inicio es más variable y puede producirse muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Intolerancia a la lactosa:

Cada cápsula contiene 63,3 mg de lactosa (anhidra) y cada comprimido recubierto contiene 38,5 mg de lactosa (monohidrato). No deben tomar estos medicamentos los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa (trastorno autosómico-recesivo). El saquinavir puede interactuar y modificar la farmacocinética de otros fármacos que son sustratos del CYP3A4, de la glucoproteína P (gp P) o de ambos y debe usarse con precaución. En los apartados *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* y *Contraindicaciones* se enumeran los ejemplos de fármacos conocidos por interactuar con el saquinavir o por la posibilidad de interacción.

Efectos indeseables

Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia y con una relación al menos posible con saquinavir/ritonavir han sido náuseas, diarrea, fatiga, vómitos, flatulencia y dolor abdominal.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos con saquinavir potenciado con ritonavir

Existen datos limitados de dos estudios en los que se evaluó en 311 pacientes la seguridad de saquinavir en cápsulas de gelatina blanda (1.000 mg dos veces al día) en combinación con una dosis baja de ritonavir (100 mg dos veces al día) durante un mínimo de 48 semanas. Las reacciones adversas en estos estudios fundamentales se resumen en la tabla 3, que también contiene las alteraciones analíticas pronunciadas que se observaron con saquinavir en cápsulas de gelatina blanda en combinación con ritonavir (al cabo de 48 semanas).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Incidencia de reacciones adversas y alteraciones analíticas pronunciadas en los estudios MaxCmin1 y MaxCmin2 (muy frecuentes [$\geq 10\%$]; frecuentes [$\geq 1\%$ a $< 10\%$])

Sistema orgánico	Reacción adversa	
Frecuencia de la reacción	Grados 3 y 4	Todos los grados
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> Frecuente	Anemia	Anemia
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i> Frecuente		Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> Frecuente	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus, anorexia, aumento del apetito
<i>Trastornos psiquiátricos</i> Frecuente		Disminución de la libido, trastorno del sueño

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Frecuente		Parestesias, neuropatía periférica, mareos, disgeusia, cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Frecuente		Disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuente		Diarrea, náuseas
Frecuente	Diarrea, náuseas, vómitos	Vómitos, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor epigástrico, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, sequedad labial, heces blandas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Frecuente	Lipodistrofia adquirida	Lipodistrofia adquirida, alopecia, sequedad de piel, eccema, lipoatrofia, prurito, exantema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Frecuente		Espasmos musculares
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Frecuente	Fatiga	Astenia, fatiga, aumento del tejido adiposo, malestar general
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Muy frecuente		Aumento de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, colesterol sanguíneo, triglicéridos sanguíneos y lipoproteínas de baja densidad
		Disminución del número de plaquetas
Frecuente		Aumento de amilasa, bilirrubina y creatinina en sangre
		Disminución de la hemoglobina, el número de linfocitos y de leucocitos

Para mayor exhaustividad se señalan también las siguientes reacciones adversas que se han notificado en los ensayos clínicos con saquinavir no potenciado y no se presentan en la tabla anterior:

Trastornos del sistema nervioso: Hipoestesia, anomalías de la coordinación y hemorragia intracraneal.

Trastornos psiquiátricos: Estado confusional, depresión, ansiedad, intento de suicidio, insomnio y trastorno de la libido.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa y reacción cutánea grave asociada a elevación de los valores de las pruebas de la función hepática.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia, hipertensión portal y agudización de hepatopatía crónica con elevación de grado 4 de los resultados de las pruebas de la función hepática.

Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración: Pirexia, ulceración de la mucosa y dolor pectoral.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular y poliartritis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia hemolítica y neutrocitopenia.

Trastornos gastrointestinales: Ascitis, pancreatitis y obstrucción intestinal.

Exploraciones complementarias: Aumento de la creatina-cinasa sanguínea y de la glucemia; disminución de la glucemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Disminución del apetito.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Papiloma cutáneo, leucemia mieloide aguda.

Trastornos renales y urinarios: Nefrolitiasis.

Trastornos vasculares: Vasoconstricción.

Experiencia con saquinavir tras la comercialización

A continuación se resumen las reacciones adversas de las notificaciones espontáneas tras la comercialización (con saquinavir administrado como único inhibidor de la proteasa o en combinación con ritonavir) que no se recogen en el apartado anterior 2.6.1 Ensayos clínicos y en las que no cabe excluir una relación causal con el saquinavir. Dado que estos datos proceden del sistema de notificaciones espontáneas, se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

- Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición:
 - Diabetes mellitus o hiperglucemia, en ocasiones asociada a cetoacidosis (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).
 - Lipodistrofia: La politerapia antirretrovírica se ha asociado con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH (pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (“joroba de bisonte”).
 - La politerapia antirretrovírica también se ha asociado con anomalías metabólicas, como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).
- Trastornos neurológicos: Somnolencia, convulsiones.
- Trastornos vasculares: Se ha descrito un aumento de las hemorragias (hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis) en hemofílicos de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

- Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.

Posología y modo de administración

Cuestiones que deben considerarse al empezar el tratamiento con Invirase

Invirase siempre debe administrarse en combinación con ritonavir.

(Invirase potenciado con ritonavir). Consúltese también la ficha técnica completa del ritonavir.

Los pacientes que no puedan ingerir los comprimidos recubiertos de Invirase deberían tomar las cápsulas de 200 mg.

Para los pacientes incapaces de tragar los comprimidos recubiertos o cápsulas de Invirase, mezclar el contenido de una cápsulas de Invirase en jarabe de azúcar, jarabe de sorbitol (para pacientes con Diabetes Tipo I o intolerancia a la glucosa) o mermelada. Añadir 5 mL o una cucharadita de este vehículo al contenido de la cápsula de Invirase en un recipiente y agitar con una cuchara durante 30 a 60 segundos. La suspensión debe estar a temperatura ambiente antes de la administración.

Para Ritonavir formulación oral (80 mg/mL) o cápsulas de 100 mg, pueden ser utilizados como se prescribe en el inserto de ritonavir.

Invirase administrado con otros fármacos antiretrovirales:

Por lo que respecta a la posología recomendada y los posibles efectos adversos de otros antirretrovirales usados en combinación, véase la información completa para el prescriptor de los correspondientes medicamentos. En los pacientes que ya toman ritonavir como parte de su régimen antirretrovírico, no es necesario administrar ritonavir adicional.

Como ocurre con todos los tratamientos antirretrovirales, es muy importante respetar la pauta prescrita.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años:

Invirase debe administrarse en combinación con ritonavir. La pauta posológica habitual recomendada es la siguiente: 1.000 mg de Invirase dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales. El ritonavir debe tomarse simultáneamente con Invirase, y en el plazo máximo de 2 horas después de una comida (v. 3.1.3 *Efectos en el electrocardiograma*, 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes no tratados previamente

En los pacientes no tratados previamente y que comienzan el tratamiento con Invirase/ritonavir, la dosis inicial recomendada de Invirase es de 500 mg dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día durante los 7 primeros días de tratamiento. Al cabo de 7 días, la dosis recomendada de Invirase es de 1.000 mg dos veces al día con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día.

Cambio de otro tratamiento por Invirase/ritonavir

Los pacientes que pasan inmediatamente del tratamiento con otro inhibidor de la proteasa administrado con ritonavir o con un régimen que incluya otro inhibidor no

nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI), excepto la rilpivirina (v. 2.3 *Contraindicaciones*), sin un período de reposo farmacológico, deben comenzar el tratamiento con Invirase y mantenerlo a la dosis habitual recomendada de 1.000 mg dos veces al día con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día.

Pautas posológicas especiales

Si se presentan efectos secundarios graves que puedan estar relacionados con Invirase, se debe suspender su administración. No se recomiendan dosis de Invirase inferiores a la recomendada (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.5.3 *Uso en poblaciones especiales - Uso en pediatría*). Es posible que la combinación con otros antirretrovirales haga necesaria una modificación posológica de los inhibidores de la proteasa, dado que podría aumentar la concentración plasmática (v. 2.4.3 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* y 2.2 *Posología y forma de administración*).

Para las pautas posológicas en poblaciones especiales, consúltense los apartados v. 2.5.3 *Uso en pediatría*, 2.5.4 *Uso en geriatría*, 2.5.5 *Insuficiencia renal* y 2.5.6 *Insuficiencia hepática*.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

La mayoría de los estudios sobre interacciones con saquinavir se han llevado a cabo sin la administración de ritonavir (es decir, no potenciado) y con cápsulas de gelatina blanda de saquinavir.

Las observaciones realizadas en los estudios de interacciones con saquinavir no potenciado no son necesariamente representativas de los efectos apreciados con saquinavir/ritonavir. Además, es posible que los resultados obtenidos con saquinavir en cápsulas de gelatina blanda no sean extrapolables a Invirase y viceversa.

El metabolismo del saquinavir está mediado por el citocromo P450; la isoenzima específica CYP3A4 es responsable del 90% del metabolismo hepático. Además, el saquinavir es sustrato de la glucoproteína P (gp P). Por ello, los fármacos que comparten o modifican la isoenzima CYP3A4, la gp P o ambas podrían alterar la farmacocinética del saquinavir. De igual modo, el saquinavir también podría modificar la farmacocinética de otros fármacos que son sustratos de CYP3A4 o de la gp P.

Fármacos que son sustratos del CYP3A4

Aunque no se han efectuado estudios específicos, la coadministración de Invirase y fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A4 puede traducirse en un aumento de la concentración plasmática de dichos fármacos. Así pues, estas combinaciones deben administrarse con cautela y se recomienda vigilar la aparición de toxicidad (2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y la Tabla 2).

Fármacos que son sustratos de la glucoproteína P

La coadministración de Invirase y fármacos que son sustratos de la glucoproteína P (gp P) podría elevar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, por lo que es recomendable realizar controles de la toxicidad.

Inhibidores de CYP3A4

La concentración plasmática de saquinavir puede aumentar con otros compuestos inhibidores de CYP3A4. En un estudio clínico, el ketoconazol (un inhibidor potente del

CYP3A4) no aumentó la exposición al saquinavir cuando se administró concomitantemente con el ritonavir, lo que indica que un segundo inhibidor del CYP3A4 en un tratamiento quizá no eleve más la concentración plasmática del saquinavir. Sin embargo, se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes cuando se administre Invirase junto con inhibidores del CYP3A4 para detectar indicios de reacciones adversas del saquinavir.

El ritonavir puede afectar la farmacocinética de otros fármacos, dado que es un inhibidor potente del CYP3A4 y de la glucoproteína P (gp P), y es también un inductor enzimático de varias isoformas del citocromo P450.

Inductores de CYP3A4 o de la glucoproteína P

A su vez, otros inductores de CYP3A4 también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de saquinavir.

Medicamentos que aceleran el tránsito gastrointestinal

Se desconoce si los fármacos que aceleran el tránsito gastrointestinal podrían provocar una disminución de la concentración plasmática de saquinavir.

Medicamentos con efectos aditivos en la prolongación de los intervalos QT y PR

Considerando los datos sobre las prolongaciones proporcionales a la dosis de los intervalos QT y PR en voluntarios sanos que recibieron Invirase (v. 2.3 Contraindicaciones, Anomalías de la conducción cardíaca en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 3.1.3 Efectos en el electrocardiograma en Propiedades y efectos farmacológicos), pueden producirse efectos aditivos sobre la prolongación de los intervalos QT y PR con las siguientes clases de fármacos: antiarrítmicos de las clases IA o III, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5), ciertos antimicrobianos y determinados antihistamínicos, entre otros (véase a continuación cada una de estas clases de fármacos).

Este efecto podría causar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, sobre todo de torsade de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado), por lo que se evitará la administración concomitante de estos fármacos con Invirase cuando existan otras opciones de tratamiento. Están estrictamente contraindicados los medicamentos que presentan interacciones farmacocinéticas con Invirase y efectos aditivos sobre la prolongación de los intervalos QT y PR. No se recomienda la combinación de Invirase con otros fármacos conocidos por prolongar los intervalos QT y PR, y se actuará con cautela cuando se considere necesario utilizar concomitantemente estos fármacos.

Tabla 2 Ejemplos de interacciones farmacológicas conocidas y previstas

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Antirretrovirales Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI)		

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Zalcitabina, zidovudina o ambas	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • Se ha estudiado en adultos el uso concomitante de saquinavir no potenciado con zalcitabina, zidovudina o ambas. No se apreciaron cambios en la absorción, la distribución ni la eliminación de ninguno de los fármacos estudiados al utilizarlos concomitantemente. • Es improbable una interacción con la zalcitabina, debido a las diferentes vías de metabolismo y excreción. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es preciso ajustar la dosis.
Didanosina, 400 mg en una dosis única (cápsulas blandas de saquinavir/ritonavir, 1.600/100 mg al día durante 2 semanas), en 8 sujetos sanos	Saquinavir ABC ↓ 30% Saquinavir C _{máx} ↓ 25% Saquinavir C _{mín} ↔	<ul style="list-style-type: none"> • No se sabe qué importancia clínica puede tener. • No es preciso ajustar la dosis.
Fumarato de disoproxilo de tenofovir, 300 mg al día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d), en 18 pacientes infectados por el VIH	Saquinavir ABC ↓ 1% Saquinavir C _{máx} ↓ 7% Saquinavir C _{mín} ↔	<ul style="list-style-type: none"> • Sin efectos clínicos importantes en la exposición al saquinavir. • No es preciso ajustar la dosis
<i>Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Delavirdina	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • Son pocos los datos disponibles sobre la seguridad de esta combinación, y no se dispone de datos sobre su eficacia. • Con saquinavir no potenciado, ABC ↑ 348%. • En un pequeño estudio preliminar se observaron elevaciones de las enzimas hepáticas en el 13% de los sujetos durante las primeras semanas de biterapia con delavirdina y saquinavir (en el 6% fueron de grado 3 o 4). 	<ul style="list-style-type: none"> • Si se prescribe esta combinación, se debe vigilar frecuentemente si se producen cambios hepatocelulares. • Uso concomitante sólo si el beneficio es superior al riesgo.
Efavirenz, 600 mg al día; saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg al día (n = 32)	Saquinavir ↔ Efavirenz ↔	No es preciso ajustar la dosis. Son pocos los datos que respaldan la combinación de saquinavir con efavirenz cuando se coadministra con ritonavir.
Nevirapina	No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. Saquinavir no potenciado [120]: Saquinavir ABC ↓ 24% Nevirapina ABC ↔	<ul style="list-style-type: none"> • No se sabe qué importancia clínica puede tener. • No es preciso ajustar la dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa (IP) del VIH</i>		

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Fosamprenavir 700 mg 2 v/d (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d, en 18 pacientes infectados por el VIH)	Saquinavir ABC ↓ 15% Saquinavir C _{máx} ↓ 9% Saquinavir C _{mín} ↓ 24%, se mantuvo por encima del umbral a alcanzar para que el tratamiento sea eficaz.	<ul style="list-style-type: none"> No es preciso ajustar la dosis de Invirase/ritonavir.
Indinavir Indinavir 800 mg 3 v/d (saquinavir 600- 1.200 mg, dosis única en cápsulas blandas), en 6 voluntarios sanos	<ul style="list-style-type: none"> Una dosis baja de ritonavir aumenta la concentración de indinavir. <p><i>Saquinavir no potenciado</i> Saquinavir ABC ↑ 4,6-7,2 veces Concentración plasmática de indinavir ↔</p> <ul style="list-style-type: none"> No existen datos sobre la seguridad o la eficacia de esta combinación. 	<ul style="list-style-type: none"> Las concentraciones elevadas de indinavir pueden provocar una nefrolitiasis. No se han establecido las dosis apropiadas de esta combinación. Combinación a considerar cuando el beneficio sea superior al riesgo.
Lopinavir Saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d en combinación con 2 o 3 INTI en 32 pacientes infectados por el VIH) Saquinavir en cápsulas blandas, 1.000 mg 2 v/d, y la combinación fija de lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 v/d en 45 pacientes infectados por el VIH	Saquinavir ↔ Ritonavir ↓ (eficacia como potenciador no modificada). Lopinavir ↔ (según una comparación histórica con el lopinavir no potenciado)	<ul style="list-style-type: none"> Se debe usar lopinavir/ritonavir con precaución debido a los efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT, el intervalo PR o ambos, que pueden producirse con Invirase. En los pacientes que ya toman ritonavir como parte de su régimen antirretrovírico, no es necesario administrar más ritonavir.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Inivirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
<p>Nelfinavir 1.250 mg 2 v/d (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d) Dosis múltiples de saquinavir/ ritonavir (1.000/100 mg 2 v/d), nelfinavir (1.250 mg 2 v/d), en 12 pacientes infectados por el VIH</p>	<p>Saquinavir ABC ↑ 13% (IC 90%: 27↓ - 74↑) Saquinavir C_{máx} ↑ 9% (IC 90%: 27↓ - 61↑)</p>	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda la combinación.
<p>Ritonavir 100 mg 2 v/d (saquinavir 1.000 mg 2 v/d)</p>	<p>Saquinavir ↑ Ritonavir ↔ (V. 3.2 <i>Propiedades farmacocinéticas</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> Se ha comprobado que dosis superiores de ritonavir se asocian a una mayor incidencia de eventos adversos. En algunos casos, la administración concomitante de saquinavir y ritonavir ha dado lugar a eventos adversos graves, principalmente cetoacidosis diabética y trastornos hepáticos, en especial en pacientes con hepatopatía previa. 	<ul style="list-style-type: none"> El régimen de combinación aprobado consta de saquinavir 1.000 mg 2 v/d más ritonavir 100 mg 2 v/d.
<p>Tipranavir/ritonavir</p> <p>Régimen politerápico de refuerzo doble con inhibidores de la proteasa en adultos VIH-positivos que habían recibido previamente múltiples tratamientos</p>	<p>Saquinavir C_{mín} ↓ 78%</p>	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda la administración concomitante de tipranavir, junto con una dosis baja de ritonavir, con saquinavir/ritonavir, ya que se desconoce la importancia clínica de esta reducción. Si se considera necesaria esta combinación, es sumamente importante vigilar la concentración plasmática de saquinavir.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
<i>Inhibidores de la fusión del VIH</i>		
Enfuvirtida (saquinavir en cápsulas blandas/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d), en 12 pacientes infectados por el VIH	Saquinavir ↔ Enfuvirtida ↔	<ul style="list-style-type: none"> • No se observó ninguna interacción clínicamente significativa. • No es preciso ajustar la dosis.
<i>Antagonista del CCR5 del VIH</i>		
Maraviroc 100 mg 2 v/d (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d)	Maraviroc ABC _{12h} ↑ 8,77 veces Maraviroc C _{máx} : ↑ 3,78 veces <ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones de saquinavir/ritonavir no determinadas, no se espera ningún efecto. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es preciso ajustar la dosis de saquinavir/ritonavir. • Se debe reducir la dosis de maraviroc hasta una dosis de 150 mg 2 v/d con vigilancia.
<i>Antiarrítmicos</i>		
Ibutilida Sotalol	No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. No se prevé ninguna interacción.	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe usar con precaución, debido a las posibles arritmias cardíacas.
<i>Anticoagulante</i>		
Warfarina	La concentración de warfarina podría verse afectada.	Se recomienda vigilar el INR (índice normalizado internacional).
<i>Anticonvulsivos</i>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. Sin embargo, estos medicamentos inducirán el CYP3A4 si se administra Invirase no potenciado, y por consiguiente pueden reducir las concentraciones de saquinavir.	<ul style="list-style-type: none"> • Debe usarse con precaución. • Se recomienda vigilar la concentración plasmática de saquinavir.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
<i>Antidepresivos</i>		
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo: amitriptilina, imipramina) Clomipramina Maprotilina	Invirase/ ritonavir puede elevar la concentración de los antidepresivos tricíclicos.	Se recomienda vigilar la concentración terapéutica de los antidepresivos tricíclicos.
Nefazodona	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • La nefazodona inhibe al CYP3A4. Puede aumentar la concentración de saquinavir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe usarse con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas. • Se recomienda la vigilancia clínica de las reacciones adversas del saquinavir.
<i>Medicamento antigotoso</i>		
Colchicina	<ul style="list-style-type: none"> • Es previsible que el uso concomitante de colchicina e Invirase/ritonavir aumente la concentración plasmática de colchicina, debido a la inhibición de la GPP, del CYP3A4 o de ambos por parte del inhibidor de la proteasa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debido al posible aumento de la toxicidad relacionada con la colchicina (eventos neuromusculares, incluida la rabdomiólisis), no se recomienda su uso concomitante con Invirase/ritonavir, especialmente en caso de insuficiencia renal o hepática.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Ácido fusídico	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase. La coadministración de ácido fusídico e Invirase/ritonavir puede elevar la concentración plasmática del ácido fusídico y de saquinavir/ritonavir. 	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda usar concomitantemente ácido fusídico y saquinavir potenciado con ritonavir, debido a la posibilidad de que aumente la toxicidad común.
Antibióticos estreptogramínicos (quinupristina/dalfopristina) Pentamidina Esparfloxacino	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. Los antibióticos estreptogramínicos, como quinupristina/dalfopristina) inhibirán al CYP3A4 y pueden aumentar la concentración de saquinavir. No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. 	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda la vigilancia clínica de las reacciones adversas del saquinavir. Se debe usar con precaución, debido a las posibles arritmias cardíacas.
Antifúngicos		
Ketoconazol 200 mg al día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d)	Saquinavir ABC ↔ Saquinavir C _{máx} ↔ Ritonavir ABC ↔ Ritonavir C _{máx} ↔ Ketoconazol ABC ↑ 168% (IC 90%: 146-193%) Ketoconazol C _{máx} ↑ 45% (IC 90%: 32-59%)	<ul style="list-style-type: none"> No es preciso ajustar la dosis cuando se administre saquinavir/ritonavir en asociación con ≤200 mg/d de ketoconazol. No se recomienda administrar dosis altas de ketoconazol (>200 mg/d).

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Itraconazol	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • El itraconazol es un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4. La interacción es posible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe usarse con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas. • Se recomienda la vigilancia clínica de las reacciones adversas del saquinavir.
Fluconazol/miconazol	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • Ambos fármacos son inhibidores del CYP3A4 y pueden aumentar la concentración plasmática de saquinavir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe usarse con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas. • Se recomienda la vigilancia clínica de las reacciones adversas del saquinavir.
Antimicobacterianos		

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Rifabutina 150 mg cada 3 d (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d) en voluntarios sanos	<p>Saquinavir ABC_{0-12 h} ↓ 13% (IC 90%: 31↓ - 9↑) Saquinavir C_{máx} ↓ 15% (IC 90%: 32↓ - 7↑) Ritonavir ABC_{0-12 h} ↔ (IC 90%: 10↓ - 9↑) Ritonavir C_{máx} ↔ (IC 90%: 8↓ - 7↑)</p> <p>Rifabutina, fracción activa* ABC_{0-72 h} ↑ 134% (IC 90%: 109-162%) Rifabutina, fracción activa* C_{máx} ↑ 130% (IC 90%: 98-167%) Rifabutina, ABC_{0-72 h} ↑ 53% (IC 90%: 36-73%) Rifabutina, C_{máx} ↑ 86% (IC 90%: 57-119%)</p> <p>* Suma de rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutina (metabolito)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda ajustar la dosis de rifabutina (150 mg en días alternos) cuando se use en combinación con Invirase. <p>Se recomienda vigilar la neutropenia y la concentración de las enzimas hepáticas, pues cabe prever un aumento de la exposición a la rifabutina.</p>
Dapsona	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. La coadministración de saquinavir/ritonavir con fármacos que se metabolizan principalmente por la vía del CYP3A4 puede dar lugar a una elevación de las concentraciones plasmáticas de estos productos medicinales. 	<ul style="list-style-type: none"> Las combinaciones deben administrarse con precaución.
Benzodiazepinas		
Midazolam parenteral	<ul style="list-style-type: none"> No se dispone de datos sobre el uso concomitante de Invirase/ritonavir con midazolam i.v. Los estudios de otros moduladores del CYP3A y del midazolam i.v. indican que es posible que la concentración plasmática de midazolam aumente 3-4 veces. 	<ul style="list-style-type: none"> Se debe actuar con precaución al administrar concomitantemente Invirase y midazolam por vía parenteral. La coadministración de Invirase y midazolam parenteral debe realizarse en un entorno que permita una estrecha vigilancia

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
		<p>clínica y el tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se considerará la conveniencia de un ajuste posológico, sobre todo si se administra más que una dosis única de midazolam.
Alprazolam Clorazepato Diazepam Flurazepam	<ul style="list-style-type: none"> • La concentración de estos fármacos puede aumentar si se coadministran con Invirase/ritonavir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Debe controlarse estrechamente a los pacientes en lo que respecta a los efectos del benzodiazepam. • Quizá sea necesario reducir la dosis de la benzodiazepina.
Antagonistas del calcio		
Felodipino, nifedipino, nicardipino, diltiazem, nimodipino, verapamilo, amlodipino, nisoldipino, isradipino	<ul style="list-style-type: none"> • La concentración de estos fármacos puede aumentar si se coadministran con Invirase. 	Han de tomarse precauciones y se recomienda la vigilancia clínica de los pacientes.
Corticosteroides		
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • La dexametasona induce al CYP3A4 y puede elevar la concentración de saquinavir. 	Debe usarse con precaución. El saquinavir puede ser menos eficaz en pacientes que reciben estos medicamentos concomitantemente.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
<p>Propionato de fluticasona, 50 µg 4 v/d, intranasal (ritonavir 100 mg 2 v/d), budesonida</p>	<p>Propionato de fluticasona ↑</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol intrínseco ↓ 86% (IC 90%: 82-89%) Cabe esperar mayores efectos cuando el propionato de fluticasona se inhala. • Se ha descrito la aparición de exposición sistémica a la fluticasona o a la budesonida cuando alguno de estos fármacos se ha administrado por inhalación oral o aplicación intranasal con pequeñas dosis de ritonavir. • En la literatura médica se recogen varios casos de enfermedad de Cushing asociada a esta interacción. • Debería considerarse la posibilidad de cambiar la medicación de los sujetos que necesiten corticosteroides inhalados o intranasales por beclometasona. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda administrar concomitantemente Invirase/ritonavir y propionato de fluticasona y otros corticosteroides, a no ser que el posible beneficio del tratamiento sea superior al riesgo de efectos de los corticosteroides sistémicos. • Se debe considerar la reducción de la dosis del glucocorticoide con una vigilancia estrecha de los efectos locales y sistémicos, o el cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato del CYP3A4 (por ejemplo: beclometasona). • En caso de retirada de los glucocorticoides, se debe reducir progresivamente la dosis durante un periodo prolongado.
Antagonista del receptor de la endotelina		
<p>Bosentán</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • El uso concomitante de bosentán e Invirase/ritonavir puede aumentar la concentración plasmática de bosentán y reducir la concentración plasmática de 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser preciso ajustar la dosis de bosentán. • Cuando bosentán se administre concomitantemente con Invirase/ritonavir, se debe vigilar la tolerabilidad de bosentán. • Se recomienda vigilar la

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
	saquinavir/ritonavir.	concentración plasmática de Invirase y de los fármacos contra el VIH administrados concomitantemente.

Fármacos que son sustratos de la glucoproteína P
Glucósidos digitálicos

Digoxina 0,5 mg, dosis única, tras 2 semanas de tratamiento con Invirase/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d en 16 voluntarios sanos en un estudio cruzado	Digoxina, ABC _{0-72 h} ↑ 49% <ul style="list-style-type: none"> • Digoxina C_{máx} ↑ 27% Las concentraciones de digoxina pueden diferir con el tiempo. <ul style="list-style-type: none"> • Cabe esperar un gran aumento de la digoxina cuando se inicia el tratamiento con saquinavir/ritonavir en pacientes que ya reciben tratamiento con digoxina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe actuar con precaución cuando se coadministre Invirase/ritonavir con digoxina. • Debe vigilarse la concentración sérica de digoxina; se planteará la reducción de la dosis de digoxina si fuera necesario.
---	---	--

Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina

Ranitidina	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • Con el saquinavir no potenciado se observó un aumento de la exposición al saquinavir cuando se administró Invirase en presencia de ranitidina y de alimentos, en comparación con la administración de Invirase con alimentos solo. Esto dio lugar a valores del ABC de saquinavir un 67% mayores. No se considera que este aumento sea clínicamente importante. 	<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda ajustar la dosis de Invirase.
------------	--	--

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Pravastatina Fluvastatina	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • Ni la pravastatina ni la fluvastatina se metabolizan a través del CYP3A4, por lo que 	<ul style="list-style-type: none"> • Interacción desconocida. • Si no existe un tratamiento alternativo, se usará bajo estrecha vigilancia. • En caso de estar indicado el
------------------------------	---	---

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
	<p>no es previsible que se produzcan interacciones con los inhibidores de la proteasa, incluido el ritonavir.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No cabe descartar una interacción a través de los efectos sobre el transporte de las proteínas. 	<p>tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda recurrir a la pravastatina o la fluvastatina.</p>
Atorvastatina, cerivastatina	El metabolismo de la atorvastatina y la cerivastatina depende menos del CYP3A4.	En combinación con Invirase, debe administrarse la menor dosis posible de atorvastatina y cerivastatina, y se vigilará estrechamente la aparición de signos y síntomas de miopatía en el paciente (debilidad muscular, dolor muscular, concentraciones plasmáticas crecientes de creatincinasa).

Inmunodepresores

Ciclosporina Rapamicina	La concentración de estos fármacos puede aumentar varias veces cuando se administran junto con Invirase.	Es necesaria una vigilancia estrecha cuando se administren inmunodepresores concomitantemente con Invirase.
----------------------------	--	---

Agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada

Salmeterol	Cabe prever que el uso concomitante de salmeterol y saquinavir/ritonavir aumente la concentración plasmática de salmeterol.	No se recomienda esta combinación, dado que puede dar lugar a un riesgo elevado de eventos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, incluidas la prolongación del intervalo QT, las palpitaciones y la taquicardia sinusal.
------------	---	---

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
<i>Analgésicos narcóticos</i>		
Metadona, 60-120 mg al día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d), en 12 pacientes VIH-negativos bajo tratamiento de mantenimiento con metadona	Metadona ABC ↓ 19% (IC 90%: 9-29%) Ninguno de los 12 pacientes presentó síntomas de abstinencia.	<ul style="list-style-type: none"> • No es preciso ajustar la dosis cuando se administra Invirase en combinación con metadona. • Se debe usar con cautela, ya que pueden producirse efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT, el intervalo PR o ambos.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	La concentración de etinilestradiol puede disminuir cuando se administra junto con Invirase/ritonavir.	Deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos orales estrogénicos e Invirase/ritonavir.
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5)</i>		
Sildenafil	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • Sin embargo, el sildenafil es un sustrato del CYP3A4, y la administración concomitante de una dosis única de 100 mg de sildenafil con saquinavir no potenciado (1.200 mg 3 v/d) se traduce en: Saquinavir ↔ Sildenafil, C_{máx} ↑ 140% Sildenafil, ABC ↑ 210% El sildenafil no tuvo ningún efecto en la farmacocinética del saquinavir. 	El sildenafil debe usarse con precaución, en dosis reducidas ≤25 mg cada 48 horas, con una mayor vigilancia de los eventos adversos.
Vardenafilo	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. • La concentración de vardenafilo puede aumentar si se coadministra con Invirase. 	El vardenafilo debe usarse con precaución, en dosis reducidas ≤2,5 mg cada 72 horas, con una mayor vigilancia de los eventos adversos.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Tadalafilo	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. La concentración de tadalafilo puede aumentar si se coadministra con Invirase. 	El tadalafilo debe usarse con precaución, en dosis reducidas ≤10 mg cada 72 horas, con una mayor vigilancia de los eventos adversos.
Inhibidores de la bomba de protones		
<p>Omeprazol, 40 mg al día (saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg 2 v/d), en 8 voluntarios sanos</p> <p>Otros inhibidores de la bomba de protones</p>	<p>Saquinavir ABC ↑ 82% (IC 90%: 44-131%) Saquinavir C_{máx} ↑ 75% (IC 90%: 38-123%) Ritonavir ↔</p> <ul style="list-style-type: none"> No se dispone de datos sobre la coadministración de Invirase/ritonavir y otros inhibidores de la bomba de protones. 	<ul style="list-style-type: none"> Si se administra omeprazol junto con saquinavir, se recomienda vigilar las posibles reacciones adversas del saquinavir. Debe usarse con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas. Si se administran otros inhibidores de la bomba de protones junto con Invirase, conviene vigilar las posibles reacciones adversas del saquinavir. Debe usarse con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas.
Otros		
Zumos de pomelo (toronja)	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. La coadministración de saquinavir no potenciado y zumo de pomelo en una sola administración en voluntarios sanos se tradujo en un aumento de la exposición: Saquinavir ↑ 50% (zumo de pomelo de concentración normal) Saquinavir ↑ 100% (zumo de pomelo de concentración doble) 	No es preciso ajustar la dosis.

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
Cápsulas de ajo	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. La administración con saquinavir no potenciado se tradujo en: Saquinavir ABC ↓ 51% Saquinavir C_{valle} ↓ 49% (8 horas después de administrar la dosis) Saquinavir C_{máx} ↓ 54% 	Los pacientes en tratamiento con saquinavir no deben tomar cápsulas de ajo, ante el riesgo de descenso de las concentraciones plasmáticas y de pérdida de respuesta virológica, así como de resistencia a alguno de los componentes del régimen antirretrovírico.
Hipérico (hierba de San Juan)	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. La concentración plasmática de saquinavir puede disminuir cuando se administra concomitantemente algún preparado de fitoterapia que contenga hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>). Esto se debe a la inducción de enzimas metabolizadoras de fármacos o de proteínas de transporte por parte del hipérico, que induce al CYP3A4 o a la glucoproteína P. 	<ul style="list-style-type: none"> No deben usarse productos herbarios que contengan <i>Hypericum perforatum</i> (hipérico o hierba de San Juan) concomitantemente con Invirase, pues existe el riesgo de disminución de la concentración plasmática y de pérdida de respuesta virológica, así como de resistencia a uno o más de los componentes del régimen antirretrovírico.
<p>Otras interacciones posibles Fármacos que son sustratos del CYP3A4</p>		
Por ejemplo: fentanilo y alfentanilo	Aunque no se han efectuado estudios específicos, la coadministración concomitante de Invirase/ritonavir y fármacos metabolizados principalmente por el CYP3A4 puede traducirse en un aumento de la concentración plasmática de dichos fármacos.	Las combinaciones deben administrarse con precaución.
<p>Medicamentos usados en gastroenterología</p>		
Metoclopramida	<ul style="list-style-type: none"> No se ha estudiado la interacción con Invirase/ritonavir. Se desconoce si los medicamentos que aceleran el 	

Medicamento por área terapéutica (dosis de Invirase usada en el estudio)	Interacción	Recomendaciones respecto a la coadministración
	tránsito gastrointestinal podrían provocar una disminución de la concentración plasmática de saquinavir.	
Vasodilatadores (periféricos)		
Vincamina i.v		Debe usarse con precaución debido a las posibles arritmias cardíacas.

Clave: ↓ reducido, ↑ elevado, ↔ sin cambios, ↑↑ notablemente elevado

Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

De los estudios realizados con animales de experimentación no se desprende que exista ningún efecto nocivo, directo o indirecto, sobre el desarrollo embrionario o fetal, la evolución del embarazo o el desarrollo perinatal o posnatal. La experiencia clínica con mujeres embarazadas es reducida, por lo que sólo se debe utilizar saquinavir durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifiquen el posible riesgo para el feto.

Lactancia

No hay datos analíticos en animales o el ser humano sobre el paso del saquinavir a la leche materna. Dado que es imposible valorar las posibles reacciones adversas del saquinavir en los lactantes, debe suspenderse la lactancia natural antes de administrar saquinavir a la madre. Los especialistas recomiendan que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos en ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del virus.

Uso en pediatría

Para niños de 2 a ≤16 años no pueden hacerse recomendaciones posológicas que sean fiablemente efectivas y estén por debajo de los niveles que resultan preocupantes en lo que respecta a la prolongación de los intervalos QT y PR.

Uso en geriatría

La experiencia con pacientes mayores de 60 años es reducida. No hay datos disponibles para establecer una recomendación posológica en pacientes ancianos (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave debe procederse con especial precaución (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). Invirase está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 2.3 Contraindicaciones).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias.

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas durante el tratamiento con Invirase. Aunque no existen pruebas de que Invirase pueda alterar la capacidad del paciente para conducir vehículos o manejar máquinas, deben tenerse en cuenta los acontecimientos adversos de Invirase (v. 2.6 Reacciones adversas).

Sobredosis

La experiencia con la sobredosis de saquinavir es reducida.

Aunque la sobredosis aguda o crónica de saquinavir en monoterapia no ha causado complicaciones importantes, en combinación con otros inhibidores de la proteasa se han observado signos y síntomas de sobredosis como debilidad general, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de cabello, sequedad de boca, hiponatremia, adelgazamiento e hipotensión ortostática.

No se conoce ningún antídoto específico del saquinavir. En caso de sobredosis de saquinavir deben aplicarse las medidas de apoyo habituales, incluidas la vigilancia de las constantes vitales del paciente y del ECG, así como la observación de su estado clínico. Cuando esté indicada, puede considerarse la prevención de toda nueva absorción. Dado que el saquinavir se une en alto grado a las proteínas, no es probable que la diálisis contribuya a eliminar el principio activo en grado significativo.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

La proteasa del VIH es una enzima esencial para la escisión específica de las poliproteínas víricas gag y gag-pol. Estas poliproteínas víricas contienen un lugar de escisión reconocido únicamente por las proteasas del VIH y otros virus afines. El saquinavir tiene una estructura pseudopeptídica que imita la del sitio de escisión del virus. El saquinavir es un inhibidor selectivo y reversible de la proteasa del VIH, que impide la formación de partículas víricas maduras infecciosas.

Actividad antivírica in vitro: El saquinavir ha demostrado actividad antivírica contra cepas del VIH-1 tanto de laboratorio como clínicas con valores característicos de CE_{50} y CE_{90} dentro del intervalo de 1-10 nM y 5-50 nM, respectivamente, utilizándose líneas de linfocitos T o de linfocitos/monocitos humanos primarios con infección aguda. La actividad antivírica *in vitro* se observó frente a diversas cepas aisladas del grupo M del VIH-1 no pertenecientes al subtipo B (A, AE, C, D, F, G y H) y frente al VIH-2, con valores de CE_{50} de 0,3-2,5 nM. En presencia de un 50% de suero humano o de glucoproteína ácida alfa-1 (1 mg/mL), la actividad antivírica del saquinavir descendía en promedio 25 y 14 veces, respectivamente.

Resistencia al saquinavir

Resistencia *in vitro*

Selección de resistencia in vitro del VIH-1 natural (wild-type): Se ha observado que con concentraciones crecientes de saquinavir se desarrollan las mutaciones más frecuentemente notificadas (G48V y L90M), durante el pase *in vitro* del VIH-1 natural. Virus recombinantes con las mutaciones G48V y L90M presentaban una reducción de 7,9 y 3,3 veces, respectivamente, de la sensibilidad vírica al saquinavir. Mutaciones de la proteasa como M36I, I54V, K57R y L63V se desarrollaron con menos frecuencia en presencia del saquinavir.

Resistencia *in vivo*

Pacientes no pretratados: En cuatro estudios se han evaluado dos regímenes de saquinavir/ritonavir en pacientes que no habían recibido antes tratamiento antirretrovírico (saquinavir/ritonavir: 1.600 mg/100 mg al día [$n = 349$]; 1.000 mg/100 mg dos veces al día [$n = 92$]). Se realizaron análisis basales de la resistencia en 26 pacientes que habían experimentado un rebrote vírico. Se excluyeron los datos de 2 pacientes, bien por presentar estos antes del estudio mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de la proteasa, bien por haber desarrollado posteriormente una mutación de la proteasa D30N asociada con otro inhibidor de la proteasa. Los virus de 2 pacientes (2/24) desarrollaron mutaciones de la proteasa (M36I y M46I/m, respectivamente). Estas mutaciones no están asociadas habitualmente con la resistencia al saquinavir. No se observaron mutaciones de la proteasa asociadas específicamente con el saquinavir que se desarrollaran tras el fracaso virológico.

Pacientes tratados previamente: Se evaluó el genotipo inicial y durante el tratamiento de 22 pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa que presentaron un fracaso virológico después de recibir un régimen con saquinavir/ritonavir (estudios MaxCmin 1 y MaxCmin 2; 1.000/100 mg dos veces al día, $n = 171$). Los virus de ocho pacientes (8/22; 36%) desarrollaron mutaciones de la proteasa adicionales tras el fracaso virológico. La incidencia relativa de cada mutación fue la siguiente: I84V ($n = 4$; 18%); F53L, A71V o G73S ($n = 2$; 9%); L10V, M46I, I54V, V82A o L90M ($n = 1$; 4,5%).

Actividad antivírica según el genotipo y el fenotipo iniciales: Los límites clínicos genotípicos y fenotípicos predictivos de la eficacia clínica de saquinavir/ritonavir se han obtenido a partir del análisis retrospectivo de los ensayos clínicos RESIST 1 y 2 y del análisis de una cohorte hospitalaria numerosa.

El fenotipo de saquinavir inicial (cambio de sensibilidad con relación a la referencia, ensayo PhenoSense) demostró ser un factor predictivo del resultado virológico. Primero se observó una disminución de la respuesta virológica cuando el cambio era superior a 2,3 veces, mientras que no se observó ningún beneficio virológico cuando el cambio era superior a 12 veces.

En un estudio de cohortes se identificaron 9 codones de la proteasa (L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M) que estaban asociados a la disminución de la respuesta virológica a saquinavir/ritonavir (1.000/100 mg dos veces al día) en 138 pacientes que no fueron tratados previamente con saquinavir. La presencia de 3 o más mutaciones se asoció a una respuesta reducida a saquinavir/ritonavir.

La relación entre el número de estas mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir y la respuesta virológica se confirmó utilizando una base de datos independiente; la relación se estudió con los datos de pacientes tratados con

saquinavir/ritonavir en los ensayos clínicos RESIST 1 y 2. En estos estudios participó una población de pacientes muy pretratados, incluido un 54% que habían recibido saquinavir con anterioridad. El análisis confirmó la relación entre el número de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir ($p = 0,0133$; v. tabla 4). Además, la mutación G48V, previamente identificada *in vitro* como una mutación por saquinavir, estaba presente antes de comenzar el estudio en los virus de 3 pacientes, ninguno de los cuales respondió al tratamiento.

La respuesta virológica al tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) depende de la actividad de cada antirretrovírico. Para evaluar la relación entre la cifra inicial de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir y la actividad de los antirretrovirales utilizados concomitantemente en el régimen se utilizaron los datos iniciales sobre la sensibilidad fenotípica. La asociación entre la cifra inicial de mutaciones asociadas con la resistencia al saquinavir y la respuesta virológica era muy significativa si se tenía en cuenta la actividad del tratamiento de fondo optimizado ($p = 0,0011$; v. tabla 5). Los pacientes que recibieron saquinavir en presencia de tratamiento antirretrovírico activo concomitante y que presentaban menos mutaciones asociadas con la resistencia al saquinavir tuvieron mejor respuesta en comparación con los que recibieron menos medicación activa y que presentaban cifras más altas de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir.

Tabla 4 Respuesta virológica a saquinavir/ritonavir según el número inicial de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir

Cifra inicial de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir*	Población no pretratada con saquinavir**		RESIST 1 y 2 Población no pretratada/pretratada con saquinavir**	
	<i>n</i> = 138	Cambio logarítmico (\log_{10}) del valor inicial de ARN plasmático del VIH-1 en las semanas 12-20	<i>n</i> = 114	Cambio logarítmico (\log_{10}) del valor inicial de ARN plasmático del VIH-1 en la semana 4
0	35	-2,24	2	-2,04
1	29	-1,88	3	-1,69
2	24	-1,43	14	-1,57
3	30	-0,52	28	-1,41
4	9	-0,18	40	-0,75
5	6	-0,11	17	-0,44
6	5	-0,30	9	0,08
7	0	-	1	0,24

* Lista de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir: L10F/I/M/R/V, I15A/V, K20I/M/R/T, L24I, I62V, G73S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M.

** Se consideró que los pacientes no pretratados con saquinavir eran los que nunca antes habían recibido ningún régimen que incluyera el saquinavir; los pacientes pretratados con saquinavir eran los que habían recibido anteriormente tratamiento con saquinavir (potenciado o no con ritonavir). Por ello, los pacientes pretratados con saquinavir recibieron retratamiento con un régimen que incluyó saquinavir. Cabe señalar que se excluyó del análisis a los pacientes que recibieron un tratamiento que incluyó el saquinavir al incorporarse al estudio (es decir, los que continuaron con un régimen fracasado que incluía el saquinavir).

Tabla 5 Respuesta virológica (cambio logarítmico [\log_{10}] de la carga vírica) en la semana 4 según la actividad de los antiviricos administrados concomitantemente y el número de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir

MSF de TFO	Cifra inicial de mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir ($n = 114$)								
	0	1	2	3	4	5	6	7	Total
0	-	-	-2,62	-0,32	-0,38	0,06	-0,51	0,24	-0,32
1	-	-	-1,44	-1,09	-0,32	-0,38	0,12	-	-0,44
2	-1,45	-0,92	-1,44	-1,58	-0,92	-0,79	0,16	-	-1,34
>2	-2,64	-1,78	-	-1,97	-2,05	-2,21	-0,94	-	-2,01
Total	-2,04	-1,69	-1,57	-1,41	-0,75	-0,44	0,08	0,24	-1,17

Valor de $p = 0,0011$ (modelo que incluye el MSF y las mutaciones asociadas a la resistencia al saquinavir)

MSF = Marcador de sensibilidad fenotípica (cero = ausencia de comedición antirretrovírica de fondo activa)

TFO = Tratamiento de fondo optimizado

Estudios clínicos / Eficacia

Se han evaluado los efectos del saquinavir en combinación con zalcitabina (con o sin zidovudina) sobre el desenlace clínico y los marcadores biológicos (número de linfocitos CD_4 y ARN plasmático) en pacientes infectados por el VIH-1, con o sin tratamiento antirretrovírico anterior. En un amplio estudio clínico abierto y aleatorizado (MaxCmin 1), llevado a cabo en pacientes adultos infectados por el VIH-1, se estudiaron los efectos de saquinavir en cápsulas de gelatina blanda (1.000 mg) en combinación con ritonavir (100 mg), administrados dos veces al día.

En el estudio NV14256, que se llevó a cabo en pacientes previamente tratados con zidovudina ($CD_4 \geq 50$; ≤ 300 células/ mm^3), el tiempo transcurrido hasta el inicio de la primera enfermedad definidora de sida o la muerte fue mayor en los pacientes tratados con saquinavir y zalcitabina que en los que recibieron sólo zalcitabina.

Con la biterapia disminuyó en un 53% el riesgo de que un paciente falleciera o presentara una enfermedad definidora de sida; en cuanto al riesgo de muerte, la biterapia consiguió reducirlo en un 72%. Estas cifras corresponden a una reducción de la tasa de enfermedades definidoras de sida o muerte de un 29,4% a un 16,0% durante un periodo de 18 meses; en lo referente al riesgo de muerte durante 18 meses, la tasa disminuyó del 8,6% al 4,1%. En los tres grupos, la mediana de la duración del tratamiento fue de 11 a 13 meses, y la mediana del periodo de seguimiento fue de 17 meses.

En este estudio, la mediana de la cifra inicial de linfocitos CD_4 en todos los grupos de tratamiento fue de 156-176 linfocitos CD_4/mm^3 . El cambio medio con respecto a los valores iniciales a lo largo de 16 semanas (mediana de DAVG16) con saquinavir y zalcitabina fue de +26 linfocitos CD_4/mm^3 y de -0,6 \log_{10} en el caso del número de copias de ARN por mL de plasma. El mayor aumento de la cifra de linfocitos CD_4 fue

de 47 linfocitos CD₄/mm³, en la semana 16. La reducción máxima de la viremia fue de 0,7 log₁₀ copias/mL, en la semana 12.

En el estudio SV14604, un ensayo de fase III aleatorizado, multicéntrico y con doble enmascaramiento, se compararon la biterapia con zidovudina y zalcitabina, la biterapia con saquinavir y zidovudina, y la triterapia con saquinavir, zidovudina y zalcitabina en pacientes infectados por el VIH que habían sido mínimamente tratados o no habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales. Se suspendió prematuramente un cuarto grupo terapéutico con zidovudina en monoterapia; los pacientes inicialmente incluidos en él pasaron a recibir triterapia con saquinavir, zidovudina y zalcitabina y constituyeron un grupo de triterapia “tardía”.

En total, 3.485 pacientes recibieron tratamiento y disponían de datos de seguimiento (población por intención de tratar). La mediana de las cifras iniciales de linfocitos CD₄ en los tres grupos de tratamiento fue de 199 y 204 linfocitos CD₄/mm³, y la mediana del número inicial de copias de ARN del VIH por mililitro de plasma fue de 5,0-5,1 log₁₀ copias/mL. La mediana de la duración del tratamiento fue de unos 14 meses, y la mediana del periodo de seguimiento de las enfermedades definidoras de sida o muerte fue aproximadamente de 17 meses.

La progresión hasta la aparición de la primera enfermedad definidora de sida o muerte fue significativamente menor en los pacientes bajo triterapia (76 casos, frente a los 142 registrados en el grupo con zidovudina más zalcitabina; $p = 0,0001$). Una comparación exploradora entre el grupo con triterapia “inicial” y el grupo con triterapia “tardía” puso de manifiesto la superioridad de la triterapia inicial con saquinavir (76 casos de enfermedad definidora de sida o muerte, frente a 116 en el grupo con monoterapia con zidovudina inicial y triterapia tardía; $p = 0,001$).

El aumento del número de linfocitos CD₄ fue mayor entre los pacientes tratados con triterapia (mediana del aumento máximo con respecto a los valores iniciales de 71 linfocitos CD₄/mm³) que en los que recibieron biterapia con zidovudina más zalcitabina (40 linfocitos CD₄/mm³). De forma similar, la disminución de la viremia fue mayor en el grupo que recibió la triterapia (mediana del descenso máximo con respecto a los valores iniciales de copias de ARN del VIH por mL de 1,5 log₁₀ copias/mL) que en el tratado con zidovudina más zalcitabina (1,1 log₁₀). Tanto para el recuento de linfocitos CD₄ como para la viremia, las comparaciones durante las 48 semanas de seguimiento entre el grupo que recibió la triterapia y el grupo tratado con zidovudina más zalcitabina alcanzaron significación estadística ($p = 0,0001$).

Invirase en monoterapia ha demostrado tener únicamente una actividad antivírica escasa y pasajera. Por lo tanto, Invirase debe combinarse siempre con otros antirretrovirales.

En el estudio MaxCmin 1, la seguridad y la eficacia del saquinavir en cápsulas de gelatina blanda/ritonavir en dosis de 1.000/100 mg dos veces al día administrados con 2 INTI/INNTI se compararon con las de indinavir/ritonavir en dosis de 800/100 mg dos veces al día junto con 2 INTI/INNTI. En el grupo tratado con saquinavir/ritonavir, la mediana del número inicial de linfocitos CD₄ fue de 272 por mm³, y la mediana de la cifra inicial de copias de ARN del VIH por mililitro de plasma, de 4,0 log₁₀ copias/mL. En el grupo tratado con indinavir/ritonavir, la mediana del número inicial de linfocitos CD₄ fue de 280 por mm³, y la mediana de la cifra inicial de copias de ARN del VIH por mililitro de plasma, de 3,9 log₁₀ copias/mL. Después de 48 semanas, el aumento de la

cifra de linfocitos CD₄ fue, respectivamente, de 85 y 73 por mm³ en los grupos de saquinavir e indinavir. Al realizar el análisis por intención de tratar (cambio = fracaso) en la semana 48, la proporción de pacientes con una viremia por debajo del límite de detección (< 400 copias/mL) era del 69% (*n* = 102) en el grupo tratado con saquinavir y del 53% en el grupo que recibió indinavir.

En el estudio MaxCmin 2, la seguridad y la eficacia del saquinavir en cápsulas de gelatina blanda/ritonavir en dosis de 1.000/100 mg dos veces al día administrados junto con 2 INTI/INNTI se compararon con las de lopinavir/ritonavir en dosis de 400/100 mg dos veces al día junto con 2 INTI/INNTI en más de 324 sujetos. En el grupo tratado con saquinavir/ritonavir, la mediana de la cifra inicial de linfocitos CD₄ era de 241 por mm³, y la mediana del número inicial de copias de ARN del VIH por mL de plasma, de 4,4 log₁₀. En el grupo tratado con lopinavir/ritonavir, la mediana de la cifra inicial de linfocitos CD₄ era de 239 por mm³ y la mediana del número inicial de copias de ARN del VIH por mL de plasma, de 4,6 log₁₀. A las 48 semanas, la proporción de sujetos con una viremia por debajo del límite de detección (< 50 copias/mL) era del 53% (*n* = 161) en el grupo tratado con saquinavir y del 60% (*n* = 163) en el grupo tratado con lopinavir al realizar el análisis por intención de tratar (cambio = fracaso), mientras que en el análisis en tratamiento (*p* = no significativo en ambas comparaciones) la proporción de sujetos con una viremia por debajo del límite de detección era del 74% (*n* = 114) en el grupo con saquinavir frente al 70% (*n* = 141) en el grupo que recibió lopinavir. La combinación de saquinavir y ritonavir puso de manifiesto una actividad virológica comparable a la del grupo tratado con lopinavir más ritonavir cuando el cambio del tratamiento asignado se contabilizó como fracaso virológico. En el transcurso de 48 semanas se observó una intensa respuesta inmunológica, similar en ambos grupos; la mediana del aumento del recuento de linfocitos CD₄ fue de 106 por mm³ en el grupo tratado con lopinavir/ritonavir y de 110 por mm³ en el grupo que recibió saquinavir/ritonavir. No se observaron diferencias en la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 y 4 entre ambos grupos.

Efectos en el electrocardiograma

En un estudio de cuatro vías cruzado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y con tratamiento activo (400 mg de moxifloxacino) realizado en voluntarios sanos de ambos sexos, de edad comprendida entre 18 y 55 años (*n* = 59), se evaluó durante 20 horas en el día 3 de la administración el efecto de 1.000/100 mg dos veces al día (dosis terapéutica) y de 1.500/100 mg dos veces al día (dosis supraterapéutica) de Invirase/ritonavir en el intervalo QT. Se eligió el día 3 para la determinación porque la exposición farmacocinética había sido máxima en ese día en un estudio farmacocinético anterior con dosis múltiples de 14 días de duración. Con las dosis señaladas de Invirase/ritonavir en el día 3 de este estudio, la media de la C_{máx} registrada fue unas 3 y 4 veces más alta, respectivamente, que la media de la C_{máx} en estado estacionario observada con 1.000/100 de Invirase/ritonavir dos veces al día en pacientes infectados por el VIH. En el día 3, el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 95% de la diferencia media máxima en el QTcE (intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca específicamente para el estudio) inicial anterior a la administración de la dosis entre los grupos que recibieron el principio activo y el placebo fue > 10 ms en los dos grupos de tratamiento con Invirase/ritonavir (véanse los resultados en tabla 6). La dosis supraterapéutica de Invirase/ritonavir parecía tener un efecto mayor en el intervalo QT que la dosis terapéutica. La mayoría de los sujetos (el 89% y el 80% con la dosis terapéutica y la supraterapéutica,

respectivamente) presentaban un QTcE < 450 ms y ninguno un intervalo QTc > 500 ms (v. Anomalías de la conducción cardíaca en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Tabla 6 Valor medio máximo de ddQTcE[†] (ms) en el día 3 con la dosis terapéutica de Inivirase/ritonavir, la dosis supraterapéutica de Inivirase/ritonavir y el control activo (moxifloxacino) en voluntarios sanos

Tratamiento	Momento de valoración tras la administración	Valor medio máximo de ddQTcE	Error estándar	IC superior del 95% de ddQTcE
Inivirase/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día	12 horas	18,86	1,91	22,01
Inivirase/ritonavir 1.500/100 mg dos veces al día	20 horas	30,22	1,91	33,36
Moxifloxacino [^]	4 horas	12,18	1,93	15,36

[†] Diferencia derivada de QTcE inicial antes de la administración de la dosis entre los grupos de tratamiento activo y placebo.

[^] 400 mg, administrados en el día 3 únicamente.

Nota: El intervalo QTcE en este estudio fue QT/RR^{0,319} en los varones y QT/RR^{0,337} en las mujeres, valores similares a la corrección según la fórmula de Fridericia (QTcF = QT/RR^{0,333}).

En este estudio también se observó en el día 3 una prolongación del intervalo PR > 200 ms en el 40% y el 47%, respectivamente, de los sujetos tratados con 1.000/100 mg y 1.500/100 mg de Inivirase/ritonavir dos veces al día. El 3% de los sujetos del grupo de control activo con moxifloxacino y el 5% de los pacientes del grupo placebo presentaron una prolongación del intervalo PR > 200 ms. Los cambios medios máximos del intervalo PR respecto del valor inicial anterior a la administración de la dosis fueron, respectivamente, de 25 ms y 34 ms en los grupos tratados con 1.000/100 mg y 1.500/100 mg de Inivirase/ritonavir dos veces al día (v. Anomalías de la conducción cardíaca en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

En este estudio no se registró ningún caso de torsade de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado) ni de prolongación del intervalo QT > 500 ms. No se pudo descartar la asociación de síncope o presíncope con la prolongación del intervalo PR en varios sujetos. No se sabe qué importancia clínica pueden tener los resultados de este estudio, realizado en voluntarios sanos, en lo que respecta al uso de Inivirase/ritonavir en pacientes infectados por el VIH, pero deben evitarse las dosis de Inivirase/ritonavir superiores a 1.000/100 mg dos veces al día.

En un estudio observacional sin enmascaramiento, de 2 semanas de duración, en 23 pacientes infectados por el VIH-1 que no habían sido tratados previamente y que iniciaron el tratamiento con Inivirase/ritonavir, se evaluó qué efecto tenía en el intervalo QTc, la farmacocinética y la carga vírica el inicio del tratamiento con un régimen posológico de Inivirase/ritonavir de 500/100 mg dos veces al día en combinación con dos INTI durante los 7 primeros días de tratamiento, y a continuación Inivirase/ritonavir en dosis de 1.000/100 mg dos veces al día en combinación con dos INTI los 7 días siguientes. Se realizaron determinaciones ECG y se obtuvieron muestras para análisis

farmacocinéticos los días 3, 4, 7, 10 y 14 del tratamiento con el régimen modificado de Inivirase/ritonavir. La variable principal de valoración del estudio fue la variación máxima, respecto a los valores iniciales antes de administrar dosis densas, de los valores del intervalo QT corregido usando la fórmula de Friedericia ($\Delta QTcF_{densa}$). El régimen modificado de Inivirase/ritonavir redujo la media de $\Delta QTcF_{densa}$ en la primera semana de tratamiento en comparación con el mismo valor en voluntarios sanos tratados con el régimen posológico habitual de Inivirase/ritonavir en el estudio definitivo del QT el día 3 (tabla 7) según la comparación entre estudios en una población diferente. Sólo 2 de 21 (9%) pacientes a lo largo de todos los días del estudio presentaron una $\Delta QTcF_{densa}$ máxima ≥ 30 ms respecto a los valores iniciales antes de administrar dosis densas, después de la administración del régimen modificado de Inivirase/ritonavir en la población de pacientes infectados por el VIH-1 que no habían sido tratados anteriormente; la media de $\Delta QTcF_{densa}$ fue < 10 ms en todos los días de estudio. Estos resultados indican que los efectos de responsabilidad sobre el QTc disminuyen con el régimen posológico modificado de Inivirase/ritonavir, según la comparación entre estudios en una población diferente (tabla 7). En este estudio, la proporción de pacientes con una prolongación del intervalo PR notificada > 200 ms fue de 3/22 (14%; día 3) a 8/21 (38%; día 14).

Después de administrar el régimen modificado de Inivirase/ritonavir, la exposición al saquinavir durante la primera semana alcanzó su valor máximo el día 3 y disminuyó hasta la menor exposición, registrada el día 7, con efectos de inducción del ritonavir, mientras que los parámetros farmacocinéticos del saquinavir el día 14 (después de administrar dosis completas de Inivirase/ritonavir en la segunda semana) se aproximaron al intervalo de valores medios históricos del saquinavir en el estado de equilibrio en pacientes infectados por el VIH-1 (tabla 10). La media de la $C_{m\acute{a}x}$ de Inivirase con el régimen modificado de Inivirase/ritonavir fue aproximadamente un 53%-83% menor en los días de estudio en los pacientes infectados por el VIH-1 en comparación con la media de la $C_{m\acute{a}x}$ que se alcanzó en voluntarios sanos del estudio definitivo del QT el día 3. Se observó una disminución continua del ARN del VIH en todos los pacientes que no habían sido tratados previamente y que recibieron el régimen posológico modificado de Inivirase/ritonavir durante el período de tratamiento de 2 semanas, lo que indica la supresión del VIH durante el período de estudio. No se evaluó la eficacia a largo plazo con el régimen modificado.

Tabla 7 Resumen de los parámetros electrocardiográficos tras la administración del régimen modificado de Inivirase/ritonavir en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente que iniciaron tratamiento con Inivirase/ritonavir

Parámetro	Día 3 500/10 0 mg (n = 22)	Día 4 500/10 0 mg (n = 21)	Día 7 500/10 0 mg (n = 21)	Día 10 1.000/10 0 mg (n = 21)	Día 14 1.000/10 0 mg (n = 21)	Estudio definitivo del QT Día 3* (n = 57)
Media de $\Delta QTcF_{densa}$ máxima en ms (DE)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46	32,2 ± 13,4
Pacientes con	0	0	0	2/21	0	29/57

$\Delta\text{QTcF}_{\text{densa}}$ máxima ≥ 30 ms (%)				(9%)		(51%)
--	--	--	--	------	--	-------

* Datos históricos del estudio definitivo del QT realizado en voluntarios sanos (v. 3.1.3 Efectos en el electrocardiograma).

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación).

Absorción

En un estudio cruzado en 22 pacientes infectados por el VIH, tratados con Invirase/ritonavir en dosis de 1.000 mg/100 mg dos veces al día y que recibieron tres dosis consecutivas en ayunas o tras una comida rica en grasa y calorías (46 g de grasa, 1.091 kcal), el $\text{ABC}_{0-12\text{h}}$ de saquinavir fue de 10.320 ng·h/mL y de 34.926 ng·h/mL, respectivamente. En todos los pacientes salvo en uno se alcanzó una C_{min} por encima del umbral terapéutico en ayunas. No obstante, Invirase/ritonavir debe administrarse en las 2 horas siguientes a una comida.

En promedio, la biodisponibilidad absoluta fue del 4% (intervalo: 1%-9%) en 8 voluntarios sanos que recibieron una sola dosis de 600 mg (3 cápsulas de 200 mg) de saquinavir tras un desayuno copioso. Esta escasa biodisponibilidad se atribuye a la asociación de una absorción incompleta y un notable metabolismo de primer paso hepático. Se ha demostrado que el pH gástrico apenas influye en el notable aumento de la biodisponibilidad cuando Invirase se administra con los alimentos.

En los pacientes infectados por el VIH a los que se administraron tres dosis diarias de 600 mg de saquinavir con instrucciones de tomarlas después de las comidas, el ABC y la $C_{\text{máx}}$ de saquinavir eran aproximadamente el doble de los obtenidos en voluntarios sanos sometidos al mismo régimen terapéutico (v. tabla 8).

Tabla 8 Media (% CV) del ABC y de la $C_{\text{máx}}$ en pacientes y voluntarios sanos

	ABC_8 (intervalo de administración) ng·h/mL	$C_{\text{máx}}$ ng·h/mL
Voluntarios sanos ($n = 6$)	359,0 (46)	90,39 (49)
Pacientes ($n = 113$)	757,2 (84)	253,3 (99)

CV: coeficiente de variación

En los pacientes infectados por el VIH, saquinavir en cápsulas de gelatina blanda o Invirase en combinación con ritonavir en dosis de 400/400 mg dos veces al día o 1.000/100 mg dos veces al día proporcionan durante periodos superiores a 24 horas exposiciones sistémicas al saquinavir similares o mayores que las obtenidas con dosis de 1.200 mg de saquinavir en cápsulas de gelatina blanda tres veces al día (v. tabla 9).

Tabla 9 Parámetros farmacocinéticos de saquinavir en estado de equilibrio tras la administración de diferentes regímenes en pacientes infectados por el VIH

Pauta posológica	N	ABC_τ (ng·h/mL)	$\text{ABC}_{24\text{h}}$ (ng·h/mL)	C_{min} (ng/mL)
Invirase 600 mg 3 v/d	10	866	2.598	79

Saquinavir en cápsulas de gelatina blanda 1.200 mg 3 v/d	31	7.249	21.747	216
Invirase 400 mg 2 v/d + ritonavir 400 mg 2 v/d	7	16.000	32.000	480
Invirase 1.000 mg 2 v/d + ritonavir 100 mg 2 v/d	24	14.607	29.214	371
Saquinavir en cápsulas de gelatina blanda 1.000 mg 2 v/d + ritonavir 100 mg 2 v/d	24	19.085	38.170	433
Invirase 1.000 mg 2 v/d + ritonavir 100 mg 2 v/d	22	10.320	20.640	313
En ayunas Invirase 1.000 mg 2 v/d + ritonavir 100 mg 2 v/d	22	34.926	69.852	1179
Tras una comida rica en grasa				

τ : intervalo entre dosis (8 h si 3 v/d y 12 h si 2 v/d)

v/d: veces al día

En pacientes infectados por el VIH-1 que no han sido tratados previamente e inician el tratamiento con Invirase/ritonavir con un régimen posológico modificado de Invirase 500 mg dos veces al día junto con ritonavir 100 mg dos veces al día durante los 7 primeros días, aumentando a una dosis de Invirase de 1.000 mg dos veces al día junto con ritonavir 100 mg dos veces al día en los 7 días posteriores, la exposición sistémica a Invirase generalmente se aproximó o superó el intervalo de valores históricos en estado de equilibrio con el régimen posológico habitual de Invirase/ritonavir de 1.000 mg/100 mg dos veces al día a lo largo del estudio (v. tablas 9 y 10).

Tabla 10 Media (CV [%]) de los parámetros farmacocinéticos tras la administración del régimen modificado de Inivirase/ritonavir en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente que iniciaron tratamiento con Inivirase/ritonavir

Parámetro	Día 3 500/100 mg (n = 22)	Día 4 500/100 mg (n = 21)	Día 7 500/100 mg (n = 21)	Día 10 1.000/100 mg (n = 21)	Día 14 1.000/100 mg (n = 21)
ABC _T (ng·h/mL)	27.100 (35,7)	20.300 (39,9)	12.600 (54,5)	34.200 (48,4)	31.100 (49,6)
C _{máx} (ng/mL)	4.030 (29,1)	2.960 (40,2)	1.960 (53,3)	5.300 (36,0)	4.860 (46,8)
C ₁₂ (ng/mL)	899 (64,9)	782 (62,4)	416 (98,5)	1.220 (91,6)	1.120 (80,9)

No se han observado diferencias en cuanto a la absorción gastrointestinal entre los pacientes seropositivos al VIH con diarrea y sin ella; tampoco la administración de saquinavir afectó a esta variable.

El saquinavir es sustrato del transportador MDR1 vinculado a la polifarmacorresistencia (glucoproteína P).

Se ha demostrado la bioequivalencia de Inivirase FCT (comprimidos recubiertos de 500 mg) e Inivirase HC (cápsulas duras de 200 mg) en 94 voluntarios sanos de ambos sexos que recibieron 1.000 mg (2 x 500 mg) de Inivirase FCT o de Inivirase HC (5 x 200 mg) con alimentos en combinación con 100 mg ritonavir dos veces al día. Se estimó que el cociente de exposición media del saquinavir era de 1,10 para el ABC_{0-∞} y de 1,19 para la C_{máx}, con un IC del 90% de 1,04-1,16 y de 1,14-1,25, respectivamente.

Distribución

El saquinavir se distribuye ampliamente en los tejidos. Tras la administración intravenosa de una dosis de 12 mg de saquinavir, el volumen de distribución en equilibrio era de 700 l (CV: 39%). El grado de unión del saquinavir a las proteínas plasmáticas es alto (98% aproximadamente) e independiente de la concentración en el intervalo de 15-700 ng/mL. En dos pacientes tratados con tres dosis diarias de 600 mg de Inivirase, las concentraciones de saquinavir en el líquido cefalorraquídeo fueron insignificantes en comparación con las concentraciones plasmáticas correspondientes.

Metabolismo

Estudios *in vitro* con microsomas de hígado humano han revelado que el metabolismo del saquinavir está mediado por el sistema del citocromo P450, siendo específicamente la isoenzima CYP3A4 responsable de más del 90% del metabolismo hepático. Según estudios *in vitro*, el saquinavir se metaboliza rápidamente, dando lugar a diversos compuestos inactivos monohidroxilados y dihidroxilados. Tras la administración intravenosa, el 66% del saquinavir circulante se encontraba en forma inalterada y el resto, en forma de metabolitos. Estos resultados parecen indicar que el saquinavir sufre un considerable metabolismo de primer paso hepático.

El aclaramiento general del saquinavir es elevado (1,14 L/h/kg; CV: 12%), ligeramente superior al flujo plasmático hepático, y constante tras la administración intravenosa de

6, 36 y 72 mg de saquinavir. El tiempo medio de permanencia del saquinavir fue de 7 horas.

Eliminación

En un estudio de balance de masas con 600 mg de saquinavir marcado con C¹⁴ (N = 8), el 88% de la radioactividad administrada por vía oral se recuperó en las heces durante los 4 primeros días, y sólo el 1% en la orina. En otros cuatro sujetos, tras la administración intravenosa de 10,5 mg de saquinavir radiomarcado con C¹⁴, el 81% de la radioactividad administrada se eliminó por las heces y el 3% por la orina durante los 4 primeros días. En los estudios de balance de masas tras la administración oral, el 13% del saquinavir plasmático circulante se encontraba en forma inalterada y el resto, en forma de metabolitos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos de Invirase en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

En 7 pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh, 7-9 puntos) se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética en estado de equilibrio de saquinavir/ritonavir (1.000 mg/100 mg dos veces al día, durante 14 días). El estudio comprendía un grupo de control de 7 pacientes infectados por el VIH con función hepática normal, equiparables en edad, sexo, peso y consumo de tabaco a los pacientes con insuficiencia hepática. Los valores medios (coeficiente porcentual de variación entre paréntesis) de ABC_{0-12 h} y C_{máx} de saquinavir fueron 24,3 (102%) µg·hr/mL y 3,6 (83%) µg/mL, respectivamente, en los pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática moderada. Los valores correspondientes en el grupo de control fueron 28,5 (71%) µg·hr/mL y 4,3 (68%) µg/mL. El cociente de las medias geométricas (entre parámetros farmacocinéticos en los pacientes con insuficiencia hepática y los pacientes con función hepática normal) (IC del 90%) fue de 0,7 (0,3-1,6) tanto con el ABC₀₋₁₂ como con la C_{máx}; este valor indica una reducción aproximada del 30% de la exposición farmacocinética en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se requiere ajustar la dosis de saquinavir en los pacientes infectados por el VIH que presenten insuficiencia hepática moderada (Advertencias y precauciones generales y 2.5.6 Insuficiencia hepática).

Efectos del sexo, la raza o la edad

Sexo: No se observó ningún efecto en función del sexo sobre la farmacocinética de las cápsulas de 200 mg de Invirase administradas como dosis única de 600 mg en 71 voluntarios sanos. En el estudio comparativo de bioequivalencia con los comprimidos recubiertos de 500 mg y las cápsulas de 200 mg de Invirase en combinación con ritonavir, se observó una diferencia en función del sexo: la exposición al saquinavir fue mayor en las mujeres que en los hombres (ABC: 56%; C_{máx}: 26%). No se observaron indicios de que la edad o el peso corporal pudieran explicar esta diferencia en función del sexo. Con la pauta aprobada, no se han notificado diferencias clínicamente significativas de seguridad y eficacia entre los hombres y las mujeres. El tratamiento

de los pacientes de ambos sexos con 1.000 mg/100 mg de saquinavir/ritonavir dos veces al día se considera seguro y eficaz.

Raza: No se ha determinado la influencia de la raza en la farmacocinética de Invirase.

Ancianos: No se han estudiado las características farmacocinéticas de Invirase en ancianos (> 65 años).

Pacientes pediátricos: Se dispone de información sobre la farmacocinética en equilibrio en pacientes pediátricos infectados por el VIH del estudio NV20911. En este estudio, 5 pacientes menores de 2 años y 13 pacientes de 2 a <6 años recibieron 50 mg/kg de saquinavir 2 v/d (sin sobrepasar los 1000 mg 2 v/d) potenciado con ritonavir en dosis de 3 mg/kg para un peso de 5 kg a <15 kg o en dosis de 2,5 mg/kg para un peso de 15-40 kg (sin sobrepasar los 100 mg 2 v/d). Dieciséis de 18 niños no podían tragar las cápsulas duras de Invirase; para administrar la medicación, se abrió la cápsula y se mezcló el contenido con diversos vehículos. En la tabla 11 se muestran los parámetros farmacocinéticos de la exposición en el «grupo de edad alta». Los resultados en el «grupo de edad baja» no se muestran, ya que existen pocos datos al tratarse de un grupo pequeño.

Tabla 11 Parámetros farmacocinéticos en equilibrio del saquinavir en pacientes pediátricos infectados por el VIH

			Media \pm DE de los parámetros farmacocinéticos del saquinavir (CV [%])*		
Estudio	Grupo de edad (años)	N	ABC _{0-12 h} (ng·h/mL)	C _{valle} (ng/mL)	C _{máx} (ng/mL)
NV20911	2 a <6 años	13	38 000 \pm 18100 (48 %)	1860 \pm 1060 (57 %)	5570 \pm 2780 (50 %)

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

La exposición al saquinavir en el estado de equilibrio que se observó en ensayos en pacientes pediátricos fue sustancialmente mayor que la registrada en los datos históricos en adultos, en los que se observó una prolongación de los intervalos QTc y PR dependiente de la dosis y de la exposición (*Advertencias y precauciones generales y Efectos en el electrocardiograma*)

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto. No procede.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de noviembre de 2017.