

ANEXO I

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

INVIRASE

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma cápsula de Invirase contém mesilato de saquinavir correspondente a 200 mg saquinavir.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

O Invirase em combinação com nucleósidos análogos, antiretrovíricos está indicado para o tratamento de doentes adultos infectados pelo VIH-1.(ver também o ponto 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### **Adultos e crianças com mais de 16 anos**

O regime recomendado na terapêutica combinada com nucleósidos análogos é de 600 mg de Invirase, três vezes ao dia, nas 2 horas a seguir à refeição. Para a dose recomendada de nucleósido análogo a usar na terapêutica combinada, deverá recorrer à informação completa sobre prescrição deste fármaco. Para informação sobre grupos especiais de doentes ver o ponto 4.4. “Advertências e precauções especiais de utilização”.

#### **Ajuste da dose**

***Invirase em terapêutica combinada:*** Nas toxicidades que possam estar associadas com Invirase, o tratamento com Invirase deve ser interrompido. O Invirase não é recomendado em doses inferiores a 600 mg, três vezes ao dia.

***Insuficiência renal e/ou hepática:*** Para informação sobre a insuficiência renal e hepática ver o ponto 4.4, “Advertências e precauções especiais de utilização”.

### 4.3 Contra-indicações

O Invirase está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade ao saquinavir ou a qualquer um dos outros componentes da cápsula.

Invirase está contra-indicado nos doentes em tratamento com terfenadina, astemizol ou cisaprida (ver o ponto 4.5).

Invirase está contra-indicado nos doentes em tratamento concomitante com fármacos que diminuam as concentrações plasmáticas de saquinavir, como por exemplo rifampicina, rifabutina ou nevirapina (ver o ponto 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados que o saquinavir não constitui uma cura para a infecção por VIH e que podem continuar a contrair doenças associadas com a infecção avançada por VIH, incluindo infecções oportunistas. Os doentes devem também ser avisados de que se podem manifestar toxicidades associadas à co-administração de outras medicações como a zalcitabina e a zidovudina.

Deve tomar-se em consideração o risco de ocorrência de sub-tratamento devido à limitada e/ou variável biodisponibilidade do Inivirase. Portanto, deve prestar-se um cuidado especial à totalidade da medicação que constitui o regime terapêutico anti-VIH.

**Insuficiência hepática:** Em caso de insuficiência hepática ligeira a moderada não é necessário ajuste da dose inicial, nas doses recomendadas. O uso de saquinavir por doentes com insuficiência hepática grave não foi estudado. Na ausência de tais estudos deve-se ter cuidado, uma vez que pode ocorrer aumento dos níveis de saquinavir.

Tem havido relatos, em doentes com hepatite B ou hepatite C e/ou alcoolismo crónico, do agravamento da doença hepática e do desenvolvimento de hipertensão portal após o início da terapêutica com saquinavir. Os sintomas associados incluem icterícia, ascite, edema e, em alguns casos, varizes esofágicas. Alguns desses doentes morreram. Não se estabeleceu uma relação causal entre a terapêutica com saquinavir e o desenvolvimento de hipertensão portal. Deve evitar-se, nestes doentes, a administração concomitante do saquinavir com fármacos que se sabe causarem hepatotoxicidade.

**Insuficiência renal:** A clearance renal é apenas uma via secundária de eliminação do saquinavir; o fígado é a principal via de metabolismo e excreção do saquinavir. Portanto, não é necessário ajuste inicial da dose nos doentes com insuficiência renal. No entanto, os doentes com insuficiência renal grave não foram estudados, pelo que é necessário cuidado quando se prescreve saquinavir a esta população.

**Doentes com diarreia crónica ou má absorção:** Não existe informação disponível sobre a segurança e eficácia do saquinavir em doentes com diarreia crónica ou má absorção. Desconhece-se se, doentes em tais condições, podem receber níveis subterapêuticos do fármaco.

**Doentes jovens e idosos:** Ainda não foi estabelecida a segurança e eficácia do saquinavir em doentes (com idade inferior a 16 anos) infectados pelo VIH. A experiência em doentes com mais de 60 anos é limitada.

**Intolerância à lactose:** Cada cápsula contém lactose (63,3 mg). Esta quantidade não é provavelmente suficiente para induzir sintomas específicos de intolerância.

**Uso durante a gravidez e lactação:** ver o ponto 4.6.

**Doentes com hemofilia:** Em doentes hemofílicos tipo A e tipo B, tratados com inibidores de protease, foram relatados vários casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses. Nalguns doentes foi administrado adicionalmente factor VIII. Em mais da metade dos casos relatados foi possível continuar ou reintroduzir o tratamento com os inibidores da protease nos casos em que o tratamento foi interrompido. Foi evocada uma relação causal embora o mecanismo de acção não esteja esclarecido. Deste modo os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

**Diabetes mellitus e hiperglicemia:** Foi relatada a ocorrência de manifestação de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente em doentes em tratamento com inibidores da proteinase. Em alguns desses doentes a hiperglicemia foi grave e em alguns casos esteve também associada a cetoacidose. Muitos doentes apresentaram quadros clínicos confusos, alguns dos quais a necessitar de terapêutica com agentes que foram associados com o desenvolvimento de diabetes mellitus ou hiperglicemia.

**Interação com o ritonavir:** As concentrações plasmáticas de saquinavir aumentam se este for administrado concomitantemente com o ritonavir (ver o ponto 4.5). Em alguns casos, a administração concomitante de saquinavir e ritonavir conduziu ao aparecimento de reacções adversas, essencialmente cetoacidose diabética. Assim, a terapêutica de combinação de saquinavir com ritonavir deverá ser utilizada com precaução.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras**

A administração concomitante de saquinavir com zalcitabina e/ou zidovudina tem sido estudada em adultos. A absorção, metabolismo e eliminação de cada um dos fármacos permanecem inalterados quando estes são usados concomitantemente.

Ranitidina: Verificou-se um aumento da exposição quando o saquinavir foi administrado na presença, simultaneamente, de ranitidina e alimentos em relação ao saquinavir administrado apenas com alimentos. Este aumento originou valores de AUC 67% superiores. Pensa-se que este aumento não é clinicamente relevante e não se recomenda qualquer ajuste da dose de saquinavir.

Sumo de toranja: A co-administração de saquinavir e sumo de toranja, em administração única, em voluntários saudáveis, resultou num aumento de 50% a 100% na exposição ao saquinavir para concentrações normais e duplas de sumo de toranja, respectivamente. Pensa-se que este aumento não é clinicamente relevante e não se recomenda qualquer ajuste da dose de saquinavir.

Indinavir: A co-administração de indinavir (800 mg de 8 em 8 horas) e doses únicas de saquinavir (600-1200 mg) resultou num aumento de cerca de 5 vezes na AUC plasmática de saquinavir. Não se espera que um aumento desta magnitude influencie o perfil de segurança do saquinavir, pelo que não se recomenda qualquer ajuste das doses de saquinavir ou indinavir.

Nelfinavir: A co-administração do nelfinavir (750 mg, três vezes por dia, durante 4 dias) com uma dose única de 1200 mg de saquinavir, cápsulas de gelatina mole, resultou num aumento de cerca de 4 vezes na AUC do saquinavir, enquanto a co-administração de doses múltiplas de saquinavir com doses únicas de nelfinavir resultou num aumento de apenas 18 % na exposição ao saquinavir. Não se espera que este aumento da exposição ao saquinavir venha a influenciar o perfil de segurança do Invirase, pelo que não se recomenda o ajuste de dose do saquinavir ou do nelfinavir.

Nevirapina: A co-administração de nevirapina e saquinavir resultou numa diminuição de 24 % na AUC plasmática de saquinavir e nenhuma alteração na AUC da nevirapina.

Ritonavir: O ritonavir inibe o metabolismo do saquinavir o que origina um grande aumento nas concentrações plasmáticas de saquinavir. Comparando os valores da AUC no estado de equilíbrio e da  $C_{max}$ , obtidos a partir de 114 doentes que receberam 600 mg, três vezes por dia, de saquinavir, as exposições ao saquinavir

de doentes tratados com uma combinação de 400 mg, duas vezes por dia, de saquinavir e 400 mg, duas vezes por dia, de ritonavir aumentaram pelo menos 17 vezes e 14 vezes, respectivamente quanto à AUC e  $C_{max}$ . O saquinavir não demonstrou alterar os parâmetros farmacocinéticos do ritonavir após doses orais únicas ou múltiplas em voluntários saudáveis. Quando utilizado em terapêutica combinada, doses superiores a 400 mg, duas vezes por dia de ritonavir ou de saquinavir foram associadas a um aumento nas reacções adversas. (Ver também o ponto 4.4).

**Claritromicina:** A co-administração de claritromicina (500 mg, duas vezes por dia) com saquinavir, cápsulas de gelatina mole (1200 mg, três vezes por dia) resultaram num aumento de 1,8 vezes na AUC plasmática do saquinavir, um aumento de 45% na AUC da claritromicina e uma diminuição de 24% na AUC do metabolito 14-OH da claritromicina. Não são necessários ajustes da dose de nenhum dos fármacos quando estes são administrados concomitantemente, nas doses estudadas.

**Associações desaconselhadas:** A rifampicina (600 mg, uma vez ao dia) demonstrou diminuir a concentração plasmática de saquinavir em 80%. Uma vez que isto pode resultar em concentrações sub-terapêuticas de saquinavir, a rifampicina não deve ser administrada concomitantemente com o saquinavir. A rifabutina reduz também as concentrações plasmáticas de saquinavir em 40%. Outros fármacos que induzam o citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (ex: fenobarbital, fenitoína, dexametasona, carbamazepina) podem também diminuir as concentrações plasmáticas de saquinavir. Nos doentes em terapêutica com Inivirase, o médico deve considerar a utilização de terapêuticas alternativas aos fármacos atrás referidos, sempre que tais terapêuticas forem indispensáveis.

A co-administração de terfenadina e de saquinavir conduz a um aumento na exposição plasmática à terfenadina (AUC) associada a um prolongamento dos tempos QTc. Assim, a terfenadina está contra-indicada nos doentes a receber saquinavir (ver o ponto 4.3).

**Associações que requerem precaução:** A administração simultânea de cetoconazol (200 mg, uma vez ao dia) e saquinavir provocou um aumento de 1,5 vezes na concentração plasmática de saquinavir, sem qualquer aumento na semi-vida de eliminação ou qualquer alteração na taxa de absorção. A farmacocinética do cetoconazol não é afectada pela co-administração de saquinavir na dose de 600 mg, três vezes ao dia. Não é necessário qualquer ajuste de dose para qualquer um dos fármacos, quando os dois fármacos são co-administrados, nas doses estudadas.

Pode ocorrer um aumento semelhante na concentração plasmática de saquinavir com outros fármacos desta classe como o fluconazol, itraconazol e miconazol ou com outros inibidores da isoenzima CYP3A4.

**Outras interacções potenciais:** A co-administração de astemizol ou cisaprida com fármacos conhecidos por serem inibidores potentes da via CYP3A4 (i.e. ketoconazol, itraconazol, etc), podem conduzir a concentrações plasmáticas elevadas de astemizol ou cisaprida. Não foram realizados estudos sobre interacções farmacocinéticas com Inivirase e astemizol ou cisaprida e, apesar de o saquinavir não ser um potente inibidor do CYP3A4, os médicos devem usar alternativas ao astemizol ou cisaprida (ver o ponto 4.3). Outros compostos que são substratos do CYP3A4 (ex: bloqueadores dos canais de cálcio, tacrolimus, dapsona, quinidina, triazolam, midazolam), quando co-administrados com o saquinavir, podem apresentar concentrações plasmáticas elevadas; portanto, os doentes devem ser monitorizados em relação aos efeitos tóxicos

associados com estes fármacos.

Desconhece-se se os fármacos que reduzem o tempo do trânsito gastrointestinal (ex. metoclopramida e cisaprida) podem diminuir as concentrações plasmáticas de saquinavir.

#### **4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento**

**Gravidez:** A avaliação dos estudos experimentais em animais não indica efeitos nocivos directos ou indirectos relativos ao desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento peri- e pos-natal. Existe falta de experiência clínica em mulheres grávidas. Até que hajam mais dados disponíveis, o saquinavir só deve ser administrado a mulheres grávidas após avaliação cuidadosa.

**Lactação:** Não existem dados laboratoriais disponíveis em espécies animais ou em humanos sobre a secreção de saquinavir no leite. O potencial de reacções adversas em crianças amamentadas não pode ser avaliado e, por isso, a amamentação deve ser descontinuada antes do tratamento com saquinavir.

Os especialistas recomendam que as mulheres infectadas pelo VIH não devem, em circunstância alguma, amamentar os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não se sabe se o saquinavir tem algum efeito na capacidade de condução e utilização de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Na combinação com zalcitabina e/ou zidovudina o saquinavir não altera ou aumenta o perfil de toxicidade destes fármacos.

Para mais completo esclarecimento sobre o ajuste de dose e reacções adversas associadas ao uso simultâneo quer de zalcitabina, zidovudina ou outros fármacos usados em combinação, os médicos devem recorrer à informação completa relativa a cada um desses fármacos.

Os efeitos adversos relatados com mais frequência entre os doentes a receber Invirase (excluindo os efeitos tóxicos que se sabe estarem associados com a zidovudina e zalcitabina, quando usados em combinação) foram diarreia, mal-estar abdominal e náuseas.

Os efeitos indesejáveis abaixo indicados baseiam-se no estudo principal que incluiu um grupo tratado apenas com saquinavir (n=327). Indicam-se os efeitos indesejáveis (ligeiros, moderados e graves) com uma incidência > 2%, que foram considerados pelo investigador pelo menos remotamente relacionados com o saquinavir.

*Pele e apêndices:* exantema (5%), prurido (3%)

*Sistema nervoso central e periférico:* cefaleias (8%), neuropatia periférica (8%), extremidades dormentes (6%), parestesia (5%), tonturas (2%)

*Aparelho gastrointestinal:* diarreia (17%), náuseas (8%), ulceração da mucosa oral (6%), mal-estar abdominal (4%), vômitos (3%), dor abdominal (3%), flatulência (2%)

*Gerais:* fadiga (4%), astenia (2%), febre (2%).

*Sistema músculo-esquelético:* dor (3%)

#### **Outros efeitos adversos**

Indicam-se de seguida os efeitos adversos graves considerados pelo menos possivelmente relacionados com o uso de saquinavir, relatados a partir dos ensaios clínicos.

Confusão, ataxia e fraqueza; leucemia mieloblástica aguda; anemia hemolítica; tentativa de suicídio; síndrome de Stevens-Johnson; reacções cutâneas graves associadas ao aumento dos níveis das provas da função hepática; trombocitopenia e hemorragia intra-craniana; exacerbação da doença hepática crónica com Grau 4 do teste da função hepática elevado, icterícia, ascite; reacção febril ao fármaco; erupções cutâneas com bolha e poliartrite; nefrolitíase; pancreatite; obstrução intestinal; hipertensão portal; e vasoconstrição periférica.

Estes efeitos adversos foram relatados a partir de uma base de dados de > de 6000 doentes, dos quais mais de 100 receberam terapêutica com saquinavir durante > 2 anos. Os doentes receberam saquinavir quer em monoterapêutica, quer em combinação com uma grande variedade de outros fármacos anti-retrovíricos (análogos dos nucleósidos, inibidores da transcriptase reversa não-nucleósidos e inibidores da proteinase).

Indicam-se de seguida os efeitos adversos graves e não-graves provenientes de

relatos espontâneos pós-comercialização, não mencionados atrás, para os quais não se pode excluir uma relação causal com o saquinavir: mialgia, sonolência, depressão, convulsões, ansiedade, reacções alérgicas, hepatite, diabetes mellitus e alterações da função renal.

## Alterações laboratoriais:

As alterações laboratoriais significativas e mais comuns observadas durante o tratamento com regimes terapêuticos contendo saquinavir, foram o aumento isolado do CPK, a diminuição dos níveis de glucose, o aumento dos níveis de glucose, o aumento dos níveis das transaminases e neutropenia.

### 4.9 Sobredosagem

Um doente excedeu a dose diária recomendada de saquinavir (1800 mg diários), ingerindo 8000 mg em toma única. O doente foi tratado por indução do vômito, no espaço de 2 horas após ingestão da sobredose. O doente não apresentou qualquer sequela. Num pequeno estudo exploratório, a dose oral de saquinavir de 3600 mg por dia, não mostrou aumento da toxicidade durante as primeiras 16 semanas de tratamento.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Agente antivírico, código ATC J05AE01

**Mecanismo de acção:** A proteinase do VIH apresenta clivagens específicas das proteínas precursoras virais em células infectadas, sendo um passo essencial na formação completa de partículas virais infecciosas. Estas proteínas precursoras virais contêm um local específico de clivagem reconhecido apenas pelo VIH e proteases virais muito próximas. O saquinavir foi desenvolvido como um peptido estruturalmente mimético destes locais de clivagem. Como resultado, o saquinavir ajusta-se de forma muito próxima aos locais activos das proteinases dos VIH-1 e VIH-2, actuando *in vitro* como um inibidor selectivo e reversível, com uma afinidade aproximadamente 50.000 vezes menor para as proteinases humanas.

Ao contrário dos nucleósidos análogos (zidovudina, etc.), o saquinavir actua directamente no seu alvo enzimático viral. Não necessita de activação metabólica. Isto estende a sua potencial eficácia a células inactivas. O saquinavir é activo em concentrações nanomolares em linhagens linfoblastóides e monocíticas e em culturas primárias de linfócitos e monócitos infectadas com estirpes laboratoriais ou isolados clínicos de VIH-1.

Experiências em culturas celulares demonstraram que o saquinavir produz um efeito aditivo ao efeito antivírico sinérgico contra o VIH-1, em combinação dupla e tripla com vários inibidores da transcriptase reversa (incluindo zidovudina, zalcitabina, didanosina) sem aumento da citotoxicidade.

**Efeitos farmacodinâmicos:** Em doentes infectados pelo VIH-1, foram avaliados os efeitos do saquinavir em combinação com zalcitabina e zidovudina nos marcadores biológicos (contagem de células CD4 e ARN plasmático).

Num estudo (NV 14256) em doentes pré-tratados com zidovudina, ( $CD4 \geq 50 \leq 300$  células /mm<sup>3</sup>), a combinação de saquinavir com zalcitabina, comparada com a monoterapêutica com zalcitabina, prolongou o tempo até ao estabelecimento do diagnóstico de SIDA, ou até à morte.

A terapêutica combinada diminui em 53 % o risco do estabelecimento do diagnóstico de SIDA ou

morte. Considerando apenas a morte, a terapêutica combinada diminui o risco em cerca de 72%. Este facto, corresponde a uma diminuição da taxa do estabelecimento do diagnóstico de SIDA ou da morte de 29,4% a 16,0%, em 18 meses. De forma semelhante, e considerando apenas o parâmetro morte, a taxa diminui de 8,6% para 4,1%, em 18 meses. Nos três grupos de tratamento, a duração média do tratamento foi de 11-13 meses e a duração média do acompanhamento do doente após o tratamento foi de 17 meses.

Neste estudo, a contagem inicial média das células CD4 em todos grupos de tratamento foi de 156 - 176 células/mm<sup>3</sup>. Após 16 semanas, a alteração média em relação aos valores iniciais (DAVG16 médio) para o saquinavir com zalcitabina foi de +26 células/mm<sup>3</sup> na contagem de células CD4 e -0,6 log<sub>10</sub> cópias de RNA/ml de plasma para a carga viral. Na contagem de células CD4, o aumento médio do valor máximo foi de 47 células/mm<sup>3</sup>, na semana 16. A redução média do valor máximo da carga viral foi de 0,7 log<sub>10</sub> cópias de RNA/ml de plasma, na semana 12.

O ensaio SV14604 é um estudo de fase III randomizado, paralelo, multicêntrico, em regime de dupla-ocultação de zidovudina + zalcitabina, vs saquinavir + zidovudina, vs saquinavir + zidovudina + zalcitabina, em doentes infectados pelo VIH que não foram previamente tratados ou que receberam apenas um tratamento mínimo. Foi descontinuado um quarto braço de tratamento de monoterapêutica com zidovudina; os doentes pertencentes a esse grupo passaram a receber saquinavir + zidovudina + zalcitabina, formando um grupo terapêutico triplo “atrasado”.

Foram tratados 3485 doentes, que disponibilizaram dados de “follow-up”. Os valores médios iniciais de CD4, nos 3 braços do ensaio, foram de 199-204 células/mm<sup>3</sup> e o valor médio inicial de ARN-VIH foi de 5,0-5,1 log<sub>10</sub> cópias/ml. A duração média do tratamento com o fármaco em estudo foi de cerca de 14 meses e a duração média do “follow-up” relativo aos sinais indicadores do diagnóstico de SIDA e morte foi aproximadamente de 17 meses.

A progressão até ao primeiro sinal indicador do diagnóstico de SIDA ou até à morte foi significativamente menor (76 casos) nos doentes a fazer saquinavir + zidovudina + zalcitabina do que nos doentes a fazer zidovudina+zalcitabina (142 casos - p=0,0001). Uma comparação exploratória entre o grupo a receber saquinavir + zidovudina + zalcitabina desde o início e o grupo “atrasado” a fazer terapêutica tripla mostrou uma superioridade da terapêutica tripla (incluindo o saquinavir) desde o início, com 76 casos (sinais indicadores do diagnóstico de SIDA ou morte) vs 116 no grupo a receber inicialmente monoterapêutica com zidovudina e que depois passou para o regime terapêutico triplo “atrasado” (p=0,001).

Os doentes a receber terapêutica tripla apresentaram aumentos maiores na contagem de CD4, com um aumento médio de 71 células/mm<sup>3</sup> no nível máximo relativamente ao valor inicial, enquanto esse aumento foi de 40 células/mm<sup>3</sup> no grupo a receber zidovudina + zalcitabina. Do mesmo modo, as reduções no ARN-VIH foram maiores no grupo a fazer terapêutica tripla, com uma alteração média no valor máximo, relativamente ao valor inicial, de -1,5 log<sub>10</sub> cópias/mL, enquanto que essa alteração foi de -1,1 log<sub>10</sub> cópias/mL no grupo a receber zidovudina + zalcitabina. Em relação a CD4 e ARN-VIH, as comparações durante 48 semanas entre o braço de ensaio da terapêutica tripla e a terapêutica com zidovudina + zalcitabina tiveram resultados estatisticamente significativos (p=0,0001).

A monoterapêutica não está recomendada, porque não foi demonstrada a actividade anti-vírica.

### ***Potencial para a ocorrência de resistência e resistência cruzada ao saquinavir:***

***Resistência:*** Os isolados de VIH com susceptibilidade reduzida ao saquinavir têm sido

seleccionados após extensa passagem *in vitro* usando concentrações aumentadas do fármaco. A análise da sequência aminoacídica da protease nestes isolados, mostra substituição na posição 48 (glicina a valina = G48V) e 90 (leucina a metionina = L90M). Alterações à sensibilidade viral do fármaco em cultura (= resistência fenotípica) ou na sequência aminoacídica da protease (= resistência genotípica) tem sido investigada em ensaios clínicos. Duas mutações particulares na protease viral (L90M ou G48V, a primeira predominante e a combinação rara) são encontradas nos doentes tratados com saquinavir com isolados resistentes. Em cerca de 1 ano, a incidência geral de resistência genotípica num grupo de doentes de fase I/II tratados em combinação com nucleósidos análogos (zalcitabina e/ou zidovudina), foi de 38% (15 dos 39 doentes). O significado clínico das alterações fenotípicas e genotípicas associadas com a terapêutica com saquinavir não foi ainda estabelecido.

**Resistência cruzada a outros anti-retrovíricos:** É pouco provável a ocorrência de resistência cruzada entre o saquinavir e os inibidores da transcriptase reversa, pois têm alvos enzimáticos diferentes. Os isolados de VIH resistentes à zidovudina são sensíveis ao saquinavir e, reciprocamente, os isolados de VIH resistentes ao saquinavir são sensíveis à zidovudina.

Até à data, a terapêutica com saquinavir tem demonstrado um distinto e consistente modelo de mutações. Estão a decorrer investigações sobre resistência cruzada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção e biodisponibilidade em adultos e efeito dos alimentos:** Em voluntários saudáveis a extensão da absorção (como é reflectido pela AUC) após uma dose oral de 600 mg de saquinavir aumentou de 24 ng.h/ml (CV 33%) administrada em jejum, para 161 ng.h/ml (CV 35%) quando o saquinavir foi administrado após um pequeno-almoço pesado (48 g de proteínas, 60 g de hidratos de carbono, 57 g de gordura; 1006 Kcal).

A presença de alimentos também aumentou o tempo necessário para atingir a concentração máxima de 2,4 horas para 3,8 horas, e aumentou substancialmente a média das concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ), de 3,0 ng/ml para 35,5 ng/ml. O efeito dos alimentos persistiu durante 2 horas. Portanto, o Inivrase deve ser ingerido nas 2 horas que se seguem a uma refeição.

A biodisponibilidade absoluta foi, em média, de 4% (CV 73%, média: 1% a 9%) em 8 voluntários saudáveis, que receberam doses únicas de 600 mg (3 x 200 mg) de saquinavir após um pequeno-almoço pesado. Pensa-se que a baixa biodisponibilidade pode ser devida à combinação de uma incompleta absorção e extenso metabolismo de 1ª passagem. O pH gástrico mostrou ser apenas um componente menor, no enorme aumento da biodisponibilidade observado quando administrado com alimentos.

Após doses orais múltiplas (25 - 600 mg tid) na presença de alimentos, o aumento da exposição (50 vezes) foi maior do que o aumento directamente proporcional da dose (24 vezes). Após uma dose múltipla (600 mg tid) em doentes infectados pelo VIH (n=29), a área sob a curva (AUC - das concentrações plasmáticas vs tempo), no estado de equilíbrio foi 2,5 vezes (95% CI 1,6 a 3,8) superior à observada após a administração de uma dose única.

Doentes infectados pelo VIH a quem se administrou 600 mg de saquinavir tid após uma refeição, mostraram valores de AUC e concentrações plasmáticas máximas que foram cerca de 2 vezes as observadas em indivíduos saudáveis recebendo o mesmo regime terapêutico (ver abaixo).

AUC média (%CV) e  $C_{max}$  em doentes e em indivíduos saudáveis

|                                | AUC8 (intervalo de dose)<br>em ng.h/ml | C <sub>max</sub><br>em ng.h/ml |
|--------------------------------|--|--------------------------------|
| Voluntários saudáveis<br>(n=6) | 359,0 (46)                             | 90,39 (49)                     |
| Doentes (n=113)                | 757,2 (84)                             | 253,3(99)                      |

**Distribuição nos adultos:** O Inivirase distribui-se largamente nos tecidos. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio após administração intravenosa de 12 mg de saquinavir foi de 700 l (CV 39%). O saquinavir apresenta um elevado grau de ligação às proteínas (aproximadamente 98%), o qual é independente da concentração no intervalo de 15 - 700 ng/ml. Em dois doentes recebendo Inivirase 600 mg/3 vezes ao dia, as concentrações do saquinavir no líquido cerebro-espinal foram negligenciáveis, quando comparadas com as concentrações plasmáticas correspondentes.

**Metabolismo e eliminação nos adultos:** Estudos *in vitro* em que se usaram microssomas hepáticos humanos têm mostrado que o metabolismo do saquinavir é mediado pelo citocromo P450 com a isoenzima específica CYP3A4, responsável por mais de 90% do metabolismo hepático. Baseado em estudos *in vitro*, o saquinavir é rapidamente metabolizado numa gama de compostos inactivos mono- e di-hidroxilados. Num estudo de balanço de massa usando 600 mg de saquinavir-C14 (n=8), foi recolhido nas fezes e urina 88% e 1% respectivamente, da radioactividade administrada oralmente, após 4 dias de administração. Em mais 4 indivíduos administrou-se 10,5 mg de saquinavir-C14 por via endovenosa, e recolheu-se nas fezes e urina, 81% e 3%, respectivamente, da radioactividade administrada por via endovenosa, após 4 dias de administração. Em estudos de balanço de massa, após administração oral de saquinavir, 13 % do saquinavir plasmático circulante apresentou-se como fármaco inalterado e o restante como metabolitos. Após administração endovenosa, 66% do saquinavir circulante está presente como fármaco inalterado e o restante como metabolitos sugerindo que o saquinavir sofre um extenso metabolismo de 1ª passagem.

A clearance sistémica do saquinavir foi elevada, 1,14 l/h/Kg (CV 12%), ligeiramente acima do fluxo plasmático hepático, e constante após doses endovenosas de 6, 36 e 72 mg. O tempo de residência médio do saquinavir foi de 7 horas (n=8).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

**Toxicidade aguda e crónica:** Estudos de toxicidade oral aguda e crónica e estudos toxicocinéticos em ratinhos, ratos, cães e saguins têm demonstrado boa tolerância ao saquinavir com exposições plasmáticas elevadas relativamente às encontradas no homem.

**Mutagenese:** Estudos, com e sem activação metabólica (conforme apropriado), têm demonstrado que o saquinavir não tem actividade mutagénica ou genotóxica.

**Carcinogénese:** Estão a decorrer estudos de carcinogenicidade relativos ao saquinavir.

**Toxicidade reprodutiva:** Ver secção 4.6. "Utilização durante a gravidez e o aleitamento".

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

*Enchimento da cápsula:* lactose, celulose microcristalina, povidona, glicolato de amido sódico, talco, estearato de magnésio.

*Invólucro capsular:* gelatina, óxido de ferro preto, vermelho e amarelo (E 172), indigocarmim (E132), dióxido de titânio (E 171).

*Aspecto da cápsula:* castanho claro e verde, opaca; tem impresso “ROCHE” e o código “0245” em cada uma das metades do invólucro capsular.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Guardar na embalagem original fechada.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Recipiente:* frascos de vidro de cor âmbar, com tampa de plástico com rosca, contendo 270 cápsulas de Invirase.

## **6.6 Instruções de utilização e manipulação, e eliminação (se for caso disso)**

Não aplicável.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Roche Registration Limited, 40 Broowater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Reino Unido.

**8. NÚMERO(S) NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS**

EU/1/96/026/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

4/10/1996

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

ANEXO II

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO

### INVIRASE (saquinavir), cápsulas a 200 mg

#### Nome do medicamento

Invirase

***Se quiser saber mais acerca deste medicamento, ou se tem alguma dúvida sobre as informações referidas neste folheto pergunte ao seu médico ou farmacêutico.***

#### Composição

O Invirase apresenta-se em cápsulas destinadas a administração oral, embaladas num frasco de vidro âmbar contendo 270 cápsulas. O princípio activo é o saquinavir. Uma cápsula de Invirase contém mesilato de saquinavir correspondente a 200 de saquinavir. As cápsulas são de cor castanho claro e verde. Cada metade do invólucro cápsular tem impresso "ROCHE" e o código "0245".

A cápsula contém também excipientes (ingredientes adicionais): lactose (anidra) -63,3 mg, celulose microcristalina, povidona, glicolato de amido sódico, talco e estearato de magnésio.

O invólucro da cápsula consiste em gelatina, óxido de ferro preto, vermelho e amarelo (E 172), indigocarmim (E 132), dióxido de titânio (E 171).

#### Classificação do medicamento

O Invirase é um agente antivírico destinado ao tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

#### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado é Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3AY, Reino Unido.

#### Fabricante

O fabricante é Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Alemanha.

#### Quando é que o Invirase deve ser utilizado?

O Invirase é utilizado por doentes adultos infectados pelo VIH. O Invirase é prescrito para uso em combinação com outros nucleósidos análogos.

#### Quando é que o Invirase não deve ser utilizado?

Não deve tomar o Invirase se souber que é alérgico ao saquinavir ou a qualquer um dos outros componentes.

#### Informações importantes antes de tomar o Invirase

Você deve saber que o Invirase não constitui uma cura para a infecção pelo VIH e que pode continuar a desenvolver infecções e outras doenças associadas à infecção pelo VIH. Deve por isso permanecer sob os cuidados do seu médico enquanto toma Invirase.

O tratamento com Invirase não mostrou diminuir o risco de transmissão do VIH a outras pessoas através do contacto sexual ou contaminação pelo sangue.

Algumas doenças que você pode ter, ou ter tido, exigem um cuidado especial antes ou durante a ingestão do Invirase. Deste modo, antes de tomar este medicamento você deverá dizer ao seu médico se tem diabetes mellitus, diarreia, doenças do fígado ou rins ou se tem alergias.

### *Gravidez e aleitamento*

Antes de iniciar o tratamento, deverá informar o seu médico se está ou se pretende engravidar. Este medicamento só deverá ser tomado durante a gravidez por indicação do seu médico. Também deve informar o seu médico se estiver a amamentar. Os especialistas recomendam que as mulheres infectadas pelo VIH não deverão amamentar os seus filhos em circunstância alguma, com o objectivo de evitar a transmissão do VIH.

### *Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas*

Não se sabe se o Invirase tem efeito na sua capacidade de conduzir um carro ou usar máquinas.

### *Interações com outros medicamentos e outras formas de interacção*

Antes de iniciar o tratamento certifique-se de que o seu médico tem conhecimento de que está a tomar outros medicamentos (incluindo os que não foram prescritos por ele).

Este facto é de extrema importância, uma vez que tomar mais do que um medicamento ao mesmo tempo pode intensificar ou reduzir o efeito dos medicamentos (ex. indinavir, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, rifampicina, rifabutina, fenobarbital, fenitoína, dexametasona, carbamazepina, terfenadina, astemizol, cisaprida, bloqueadores dos canais de cálcio, claritromicina, tacrolimus, dapsona, quinidina, triazolam, midazolam). Assim, não deve tomar Invirase simultaneamente com outros medicamentos sem o consentimento do seu médico.

### **Avisos especiais**

Nunca dê este medicamento a outra pessoa, mesmo que ela tenha a mesma doença ou os mesmos sintomas. O Invirase pode melhorar o seu estado, mas você vai continuar a transmitir o vírus enquanto toma o medicamento. O tratamento com Invirase não é uma cura para a infecção por VIH. Portanto, você deve continuar a tomar as precauções adequadas para evitar transmitir o vírus a terceiros.

Para além disso, podem surgir outras infecções ligadas à redução da imunidade (infecções oportunistas) durante o tratamento, que podem necessitar de tratamento específico, por vezes preventivo. É muito importante consultar o seu médico regularmente enquanto estiver a tomar o Invirase.

Deve contactar o seu médico no caso de desenvolver diarreia.

Actualmente, não existe informação suficiente que permita utilizar o Invirase nas crianças com menos de 16 anos, nem em adultos com mais de 60 anos.

Cada cápsula contém lactose (anidra) - 63,3 mg. Esta quantidade não é provavelmente suficiente para induzir sintomas específicos de intolerância à lactose.

### **Como deve tomar o Invirase**

Tome sempre o Invirase exactamente como o seu médico lhe recomendou. O médico precever-lhe-á a dose adequada.

O tratamento consiste em três cápsulas de 200 mg de Invirase, três vezes por dia, nas 2 horas a seguir à refeição. A dose diária total é de 9 cápsulas de Invirase. As cápsulas devem ser engolidas sem mastigar, e com a ajuda de água.

### **Duração do tratamento**

Continue a tomar este medicamento até indicação contrária do seu médico.

**Omissão de uma dose**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, com algum alimento. Depois continue com o esquema normal que lhe foi prescrito. Não altere, por sua decisão, a dose que lhe foi prescrita.

**Sobredosagem**

Se você tomar uma dose de Invirase superior à prescrita, deverá contactar o seu médico ou farmacêutico.

**Efeitos indesejáveis**

Todos os medicamentos podem provocar alguns efeitos indesejáveis. Quando se trata uma infecção pelo VIH, nem sempre é possível distinguir entre os efeitos indesejáveis provocados pelo Invirase e os provocados pelos outros medicamentos que você está a tomar ao mesmo tempo, ou ainda dos efeitos resultantes das complicações da infecção. Por estas razões, é muito importante que informe o médico de qualquer alteração no seu estado.

Os efeitos indesejáveis referidos com mais frequência dizem respeito ao tracto gastrointestinal, sendo mais comuns diarreia, desconforto abdominal e náuseas.

Outros efeitos indesejáveis, menos frequentemente referidos e que podem ocorrer são: exantema, comichão, dores de cabeça, neuropatia periférica (uma alteração dos nervos dos pés e das mãos, que pode manifestar-se por dormência, picadas, pontadas e dor de queimadura) fraqueza, tonturas, depressão, ansiedade, convulsões, sonolência, úlceras da boca, dor abdominal, vômitos, febre, cansaço, dores musculares, reacções alérgicas e hepatite.

O seu médico querará que faça regularmente análises ao sangue para detectar possíveis anomalias como anemia, neutropenia, trombocitopenia, aumento dos níveis das enzimas hepáticas, insuficiência da função renal, alterações dos níveis de açúcar no sangue. Em doentes a receber este medicamento ou com outros inibidores da protease, foram relatados casos de diabetes mellitus ou aumento dos níveis de açúcar no sangue.

Foram relatados em doentes com hemofília do tipo A e B casos de aumentos de hemorragias durante o tratamento com este medicamento ou outro inibidor da protease. Se estiver nesta situação deverá consultar imediatamente o seu médico.

Se estiver preocupado com algum destes ou qualquer outro efeito indesejável, por favor fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Como guardar o Invirase**

Mantenha sempre este medicamento na sua embalagem original, fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilizar este medicamento após o prazo de validade indicado na embalagem.

Não se esqueça de devolver ao seu farmacêutico qualquer medicamento que não tenha utilizado, o qual se certificará da sua destruição, de forma a não prejudicar o ambiente.

**Data da última revisão**

## Outra informação

**Para quaisquer informações sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do detentor da Autorização de Introdução no Mercado:**

Belgique/België:  
N.V. Roche S.A.  
Rue Dantestraat 75,  
1070 Bruxelles - Brussel  
Tel: (02) 525 82 11

Italia:  
Roche S.p.A.  
Piazza Durante 11,  
20131 Milano  
Tel: (02) 28 84

Luxembourg:  
Ver Belgique/België

Danmark:  
Roche a/s  
Industriholmen 59,  
2650 Hvidovre  
Tel: 36 39 99 99

Nederland:  
Roche Nederland B.V.  
Postbus 42,  
3640 AA Mijdrecht  
Tel: (0297) 29 12 22

Deutschland:  
Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tel: (07624) 140

Österreich:  
Hoffmann-La Roche Wien Gesellschaft m.b.H.  
Jacquingasse 16-18  
1030 Wien  
Tel: (01) 79 521

Ελλάδα  
Roche (Hellas) A.E.  
Καλλιθέας 4 & Ερμού, 151 25 Αθήνες  
Τηλ: (01) 68 06 600

Portugal:  
Roche Farmacêutica Química, Lda  
Estrada Nacional 249-1,  
2720 Amadora  
Tel: (01) 418 45 65

España:  
Productos Roche S.A.  
C<sup>a</sup> de Carabanchel a la de Andalucía  
s/n,  
28025 Madrid  
Tel: 34 (91) 508 62 40

Suomi/Finland:  
Roche Oy  
PL 12,  
02631 Espoo/Esbo  
Puh./Tel: (09) 52 53 31

France:  
Produits Roche  
52 Boulevard du Parc,  
92521 Neuilly-Sur-Seine  
Tel: 01 46 40 50 00

Sverige:  
Roche AB  
Box 47327,  
100 74 Stockholm  
Tel: (08) 726 12 00

Ireland:  
Roche Pharmaceuticals  
3 Richview,  
Clonskeagh, Dublin 14  
Tel: (01) 283 79 77

United Kingdom:  
Roche Products Ltd  
PO Box 8, Welwyn Garden City,  
Hertfordshire AL7 3AY  
Tel: (01707) 36 60 00