

Mai 2014

COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Actualizare importantă a informațiilor de prescriere privind profilul de siguranță al medicamentului Invirase (saquinavir)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Compania farmaceutică Roche România S.R.L., reprezentantă a firmei F. Hoffmann-La Roche Ltd. (denumită în continuare Roche), dorește să vă informeze cu privire la noile recomandări de monitorizare a ECG la pacienții cărora li se administrează medicamentul Invirase (saquinavir) și care nu au fost tratați anterior. Noile recomandări au fost incluse în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentul Invirase.

Rezumat

- Anterior, la voluntari sănătoși tratați cu medicamentul Invirase potențat cu ritonavir, s-au observat prelungiri dependente de doză ale intervalelor QT și PR.
- La pacienții infectați cu virusul HIV-1 și care nu au fost tratați anterior, tratamentul cu Invirase trebuie în continuare inițiat cu o doză redusă, de 500 mg, administrată de două ori pe zi în primele șapte zile, aceasta urmând să fie mărită la doza standard de 1000 mg, administrată de două ori pe zi (întotdeauna în asociere cu ritonavir 100 mg, administrat de două ori pe zi și cu medicamentele antiretrovirale adecvate).
- De acum înainte, la pacienții netratați anterior, pe lângă ECG de la începutul tratamentului, ECG trebuie repetată după aproximativ 10 zile de tratament și anume în ziua în care valoarea medie maximă a prelungirii intervalului QTcF atinge nivelurile cele mai înalte.
- Pentru pacienții cărora li se administrează tratament cu medicamentul Invirase/ritonavir (1000/100 mg, de două ori pe zi), recomandările privind monitorizarea ECG rămân aceleași (vezi în continuare secțiunea "Recomandare suplimentară").

Prezenta comunicare este trimisă cu acordul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) și al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM).

Informații suplimentare privind contextul noilor recomandări

Această comunicare subliniază necesitatea monitorizării ECG precum și momentul recomandat pentru efectuarea ECG după inițierea terapiei cu saquinavir/ritonavir.

Valorile plasmatice mari de saquinavir se asociază cu risc crescut de prelungire posibil severă a intervalului QT. S-a demonstrat că expunerea la saquinavir este mai mare decât cea anticipată pentru primele zile de tratament cu saquinavir/ritonavir în doză de 1000/100 mg, administrată de două ori pe zi. Ulterior, valorile plasmatice de saquinavir scad (ca o consecință a inducției gradate a citocromului CYP de către ritonavir). De aceea, s-a decis ca, pe durata primei săptămâni de tratament, doza de saquinavir/ritonavir să fie de 500/100 mg, de două ori pe zi, conform descrierii de mai jos.

Anterior, la pacienții la care se iniția terapie cu doza completă de 1000/100 mg, de două ori pe zi, se recomanda efectuarea unei ECG la 3-4 zile de la începutul terapiei cu Invirase, conform momentului de maxim al prelungirii intervalului QT induse de saquinavir. Cu toate acestea, într-un studiu recent s-a demonstrat că valoarea maximă a prelungirii intervalului QT sub tratament cu schema terapeutică nou recomandată se produce aproximativ în ziua 10. Prin urmare, s-a modificat recomandarea privind efectuarea monitorizării ECG ulterioare.

În cadrul acestui studiu deschis cu durata de 2 săptămâni, efectuat la 23 de pacienți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu Invirase/ritonavir, s-a investigat efectul asupra intervalului QT al parametrilor farmacocinetici (PK), al încărcăturii virale și al profilului de siguranță al schemei de tratament modificate (Invirase/ritonavir 500 /100 mg, de două ori pe zi, în asociere cu 2 INRT [inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei] pe durata primelor 7 zile de tratament, urmat de Invirase/ritonavir 1000/100 mg, de două ori pe zi, în asociere cu 2 INRT, în următoarele 7 zile). Rezultatele acestui studiu au demonstrat că media modificărilor maxime ale intervalului QTcF ($\Delta QTcF_{dens}$) față de valorilor inițiale pre-doză a atins valoarea maximă în ziua 10 din studiu (Tabelul 1). Valoarea cea mai mare a mediei de expunere maximă la saquinavir (C_{max}) a fost și aceasta atinsă în ziua 10.

Tabelul 1 Rezumatul parametrilor electrocardiografe și PK după administrarea schemei cu doza modificată de Invirase/ritonavir la pacienții infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu Invirase/ritonavir

Parametru	Ziua 3 500/100 mg (n=22)	Ziua 4 500/100 mg (n=21)	Ziua 7 500/100 mg (n=21)	Ziua 10 1000/100 mg (n=21)	Ziua 14 1000/100 mg (n=21)
Media maximelor $\Delta QTcF_{dens}$, ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Pacienți cu valoare maximă a $\Delta QTcF_{dens} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
C_{max} medie (ng/ml) (CV%)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Recomandare suplimentară

Indicația rămâne aceeași:

Medicamentul Invirase este indicat în tratamentul pacienților adulți infectați cu virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV-1). Medicamentul Invirase trebuie utilizat numai în asociere cu ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale.

Informații noi privind profilul de siguranță adăugate la pct. "Atenționări și precauții speciale pentru utilizare" din informațiile de prescriere:

Abordarea clinică

Trebuie acordată atenție efectuării electrocardiogramei la momentul inițial și în perioada de urmărire după inițierea tratamentului, de exemplu la pacienții care iau concomitent medicamente care pot crește expunerea la saquinavir (vezi pct. 4.5). Dacă apar semne sau simptome care sugerează apariția aritmiei cardiace, trebuie realizată monitorizarea continuă a ECG. Trebuie întreruptă administrarea de Invirase potențat cu ritonavir dacă apar aritmii sau prelungirea intervalului QT sau PR.

Pacienții la care se inițiază tratamentul cu Invirase potențat cu ritonavir:

- *Trebuie efectuată o ECG înaintea inițierii tratamentului la toți pacienții: pacienții cu o valoare a intervalului QT > 450 ms nu trebuie să utilizeze Invirase potențat cu ritonavir. Pentru pacienții cu o valoare a intervalului QT la momentul inițial < 450 ms se recomandă efectuarea unei ECG pe durata tratamentului.*

- *La pacienții netratați anterior inițierii tratamentului cu Invirase/ritonavir în doză de 500 mg/100 mg, administrat de două ori pe zi în primele 7 zile de tratament urmate de administrarea de Invirase 1000 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile și cu o valoare inițială a intervalului QT < 450 msec, se recomandă efectuarea unei ECG în timpul tratamentului după aproximativ 10 zile de tratament.*

- *Pacienții la care se observă o creștere ulterioară a valorii intervalului QT la > 480 msec sau o prelungire în urma tratamentului cu > 20 msec trebuie să întrerupă tratamentul cu Invirase potențat cu ritonavir.*

Pentru orice întrebări și informații suplimentare privind utilizarea medicamentului Invirase (Saquinavir), vă rugăm să contactați:

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

Piața Presei Libere, Nr. 3-5

Clădirea City Gate – Turnul de Sud

Departamentul Medical, etaj 6, 013702 Sector 1

București, România

Recepție: +4021 206 47 01/02/03

Fax: +4021 206 47 00

e-mail: romania.drug_safety@roche.com

Apel la raportarea de reacții adverse

Compania Roche va continua să monitorizeze siguranța medicamentului Invirase (saquinavir) prin mecanismele de raportare stabilite și va înainta spre evaluare autorităților de reglementare orice evenimente adverse grave. Vom continua să vă ținem la curent cu cele mai recent apărute informații de prescriere pentru medicamentul Invirase (saquinavir). Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea

medicamentului Invirase (saquinavir), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul "Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente", disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,
Centrul Național de Farmacovigilență**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

011478 București, România

fax: +4 021 316 34 97

tel: +4 0757 117 259

e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

Piața Presei Libere, Nr. 3-5

Clădirea City Gate – Turnul de Sud

Departamentul Medical, etaj 6, 013702 Sector 1

București, România

Recepție: +4021 206 47 01/02/03

Fax: +4021 206 47 00

e-mail: romania.drug_safety@roche.com

Pentru întrebări și informații suplimentare referitoare la utilizarea medicamentului Invirase (saquinavir), vă rugăm să contactați Departamentul Medical al Companiei ROCHE ROMÂNIA S.R.L.:

Dr. Florentina Halici

Drug Safety Manager

ROCHE ROMÂNIA S.R.L.

Piața Presei Libere, Nr. 3-5

Clădirea City Gate – Turnul de Sud

Departamentul Medical, etaj 6

013702 Sector 1

București, România

Telefon direct: +40 21 206 47 48

Recepție: +4021 206 47 01/02/03

Fax: +4021 206 47 00

Anexă: Informații actualizate de prescriere pentru medicamentul Invirase (saquinavir).

Cu stimă,

Dr. Ileana Popescu

Director Medical

Roche România S.R.L.