



Roche Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa

Warszawa, 30 maja 2014 r.

Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący leku Invirase® (sakwinawir)

Szanowna Pani Doktor,
Szanowny Panie Doktorze,

Firma Roche pragnie poinformować Państwa o nowych zaleceniach, dotyczących monitorowania EKG u wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących lek Invirase® (sakwinawir). Nowe zalecenia zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) leku Invirase®.

Podsumowanie

- U zdrowych ochotników otrzymujących produkt Invirase wzmocniony rytonawirem już wcześniej obserwowano zależne od dawki wydłużenie odstępów QT i PR.
- Nieleczeni wcześniej pacjenci zakażeni HIV-1 powinni nadal rozpoczynać terapię od dawki początkowej leku Invirase zmniejszonej do 500 mg dwa razy na dobę przez pierwsze siedem dni, którą następnie zwiększa się do standardowej dawki 1000 mg dwa razy na dobę (zawsze w połączeniu z rytonawirem 100mg dwa razy na dobę i odpowiednimi lekami antyretrowirusowymi).
- Oprócz EKG wykonywanego wyjściowo, badanie to należy teraz wykonywać u wcześniej nieleczonych pacjentów po około 10 dniach leczenia, w dniu, w którym obserwuje się szczytowe średnie maksymalne wydłużenie QTcF.
- W przypadku pacjentów w trakcie leczenia za pomocą Invirase/rytonawiru (1000/100 mg dwa razy na dobę), zalecenia dotyczące monitorowania EKG pozostają niezmiennione (patrz rozdział „Dalsze rekomendacje” poniżej).

Niniejszy list wysłano w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (ang. European Medicines Agency, (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

Dalsze informacje dotyczące podstawy nowych zaleceń

List ten podkreśla potrzebę oraz wskazuje zalecany czas wykonywania EKG po rozpoczęciu terapii sakwinawirem/rytonawirem.

Wysokie stężenia sakwinawiru w osoczu wiążą się z ryzykiem potencjalnie niebezpiecznego wydłużenia odstępu QT. Wykazano, że ekspozycja na sakwinawir jest wyższa niż oczekiwano w pierwszych dniach terapii sakwinawirem/rytonawirem w dawce 1000/100 mg dwa razy dziennie. Następnie stężenia sakwinawiru zmniejszają się (jako konsekwencja stopniowej indukcji CYP przez rytonawir). Dlatego zdecydowano, że sakwinawir/rytonawir należy podawać w dawce 500/100 mg dwa razy dziennie w pierwszym tygodniu terapii, jak opisano poniżej.

Wcześniej u pacjentów rozpoczynających terapię według schematu z pełnymi dawkami wynoszącymi 1000/100 mg dwa razy dziennie rekomendowano wykonywanie EKG po 3-4 dniach terapii lekiem Invirase, w oparciu o czas maksymalnego wydłużenia odstępu QT indukowanego przez sakwinawir.

Nowe badanie wykazało jednak, że maksymalne wydłużenie odstępu QT przy nowo rekomendowanym schemacie występuje około 10. dnia. Dlatego zalecany czas wykonania kontrolnego badania EKG uległ zmianie.

W tym 2-tygodniowym badaniu z otwartą próbą u 23 wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1, rozpoczynających terapię Invirase/rytonawir, badano wpływ zmodyfikowanego schematu dawkowania (Invirase/rytonawir w dawce 500/100 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z dwoma nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) przez pierwsze 7 dni leczenia, a następnie schematu Invirase/rytonawir w dawce 1000/100 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z dwoma NRTI stosowanego przez kolejne 7 dni) na odstęp QTc, farmakokinetykę, poziom wirerii oraz bezpieczeństwo. Wyniki tego badania pokazały, że średnia maksymalna zmiana od wyjściowej wartości QTcF ($\Delta QTcF_{dense}$) przed podaniem leku osiągała szczyt w 10. dniu badania (Tabela 1). Średnia szczytowa ekspozycja na sakwinawir (C_{max}) była także największa w 10. dniu.

Tabela 1 Podsumowanie parametrów elektrokardiograficznych i farmakokinetycznych (PK) po podaniu zmodyfikowanego schematu zawierającego Invirase/rytonawir u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1, rozpoczynających leczenie schematem Invirase/rytonawir.

Parametr	Dzień 3 500/100 mg (n=22)	Dzień 4 500/100 mg (n=21)	Dzień 7 500/100 mg (n=21)	Dzień 10 1000/100 mg (n=21)	Dzień 14 1000/100 mg (n=21)
Średni maksymalny $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Pacjenci z maksymalnym $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
Średnie C_{max} (ng/ml) (CV%)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Dalsze rekomendacje

Wskazanie pozostaje niezmienione:

Preparat Invirase jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1. Invirase należy stosować tylko w skojarzeniu z rytonawirem i innymi preparatami przeciwretrowirusowymi.

Nowa informacja dotycząca bezpieczeństwa dodana w rozdziale “Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” Charakterystyki Produktu Leczniczego Invirase (elementy dodane zostały podkreślone, elementy usunięte zostały przekreślone):

Postępowanie kliniczne

Należy zwrócić uwagę na wykonanie badań EKG przed rozpoczęciem leczenia oraz kontrolnych po rozpoczęciu leczenia, np. u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki zwiększające ekspozycję na sakwinawir (patrz punkt 4.5 ChPL). W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących zaburzenia rytmu serca, należy prowadzić ciągle monitorowanie EKG. Jeżeli wystąpią zaburzenia rytmu serca lub wydłużenie odstępu QT lub PR, należy przerwać stosowanie produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem.

Pacjenci rozpoczynający terapię lekiem Invirase wzmocnionym rytonawirem:

- Należy wykonać badanie EKG u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia: nie należy stosować produktu Invirase wzmocnionego rytonawirem u pacjentów, u których wartość odstępu QT wyniosła powyżej 450 ms. Zaleca się wykonanie badania EKG w trakcie leczenia u pacjentów, u których wartość odstępu QT wyniosła poniżej 450 ms.

- U wcześniej nieleczonych pacjentów w czasie rozpoczynania leczenia produktem Invirase z rytonawirem w dawkach odpowiednio 500 mg i 100 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni leczenia, a następnie produktem Invirase w dawce 1000 mg dwa razy na dobę ze 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę po 7 dniach oraz początkową wartością odstępu QT poniżej 450 ms, zaleca się wykonanie badania EKG po około 10 dniach leczenia.

~~U pacjentów, u których początkowa wartość odstępu QT wyniosła poniżej 450 ms zaleca się wykonanie badania EKG około 3 do 4 dni po rozpoczęciu leczenia.~~

- Leczenie produktem Invirase wzmocnionym rytonawirem należy przerwać u pacjentów, u których w trakcie leczenia stwierdzono zwiększoną wartość odstępu QT powyżej 480 ms lub wydłużenie odstępu o wartość powyżej 20 ms w stosunku do wartości początkowej.

Dalsze informacje

W przypadku pytań lub w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących stosowania leku Invirase, należy kontaktować się z firmą Roche Polska sp. z o.o.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Fachowy personel ochrony zdrowia powinien zgłaszać każdy przypadek działania niepożądanego, który może być związany z zażywaniem leku Invirase zgodnie z wymogami Prawa Farmaceutycznego do:



Roche Polska Sp. z o. o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
tel. (22) 345 17 57
faks: (22) 345 17 90

lub

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel. 22 49-21-301
Faks: 22 49-21-309.

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny na stronie:
<http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego>

Z poważaniem,

Aleksander Sowa

p.o. Dyrektor Medyczny