



Efni: Tilkynning til heilbrigðisstarfsmanna

16. maí 2014

MIKILVÆGAR VIÐBÓTARUPPLÝSINGAR UM ÖRYGGI INVIRASE[®] (Saquinavír) FYRIR ÞÁ SEM ÁVÍSA LYFINU

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

F. Hoffmann-La Roche Ltd (hér eftir nefnt Roche) vill með þessu bréfi tilkynna um nýjar ráðleggingar um eftirlit með hjartarafriti hjá sjúklingum sem fá Invirase (saquinavír) en hafa ekki fengið meðferð áður. Búið er að bæta þessum nýju ráðleggingum við Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Invirase.

Samantekt

- Skammtaháð lenging á QT og PR bilum hefur áður sést hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu Invirase örvað með rítonavíri.
- HIV-1 sýktir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð eiga áfram að hefja meðferð með minnkuðum skammti sem nemur 500 mg af Invirase tvisvar á sólarhring fyrstu 7 dagana, áður en skammturinn er aukinn í venjulegan skammt sem nemur 1000 mg tvisvar á sólarhring (alltaf ásamt 100 mg af rítonavíri tvisvar á sólarhring og viðeigandi andretróveirulyfjum).
- Auk þess að gera það við upphaf meðferðar **á nú að taka hjartarafrit (ECG) af sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð eftir u.þ.b. 10 meðferðardaga, þegar meðalhámarksgildi QTcF lengingar nær hámarki.**
- Hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Invirase/rítonavíri (1000/100 mg tvisvar á sólarhring) eru ráðleggingar um hjartarafrit óbreyttar (sjá kaflann „Frekari ráðleggingar“ hér fyrir neðan).

Þetta bréf er sent samkvæmt samkomulagi við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun.

Frekari upplýsingar um ástæður nýju ráðlegginganna

Þessu bréfi er ætlað að ítreka þörf fyrir eftirlit með hjartarafriti eftir upphaf meðferðar með saquinavíri/rítonavíri og ráðlagða tímasetningu þess.

Mikil þéttni saquinavírs í plasma tengist hættu á alvarlegri lengingu QT-bils. Sýnt hefur verið að útsetning fyrir saquinavíri er meiri en búist var við á fyrstu dögum meðferðar með saquinavíri/rítonavíri í skömmtum sem nema 1000/100 mg tvisvar á dag. Þéttni saquinavírs minnkar

síðan (sem afleiðing af því að CYP örvasst smám saman af völdum rítónavírs). Því var ákveðið að gefa saquinavír/rítónavír í skömmtum sem nema 500/100 mg tvisvar á dag fyrstu viku meðferðarinnar, eins og lýst er hér fyrir neðan.

Áður var ráðlagt að taka hjartarafrit af sjúklingum þegar 3-4 dagar væru liðnir af meðferð með Invirase, á grundvelli þess hvenær lenging QT af völdum saquinavírs næði hámarki hjá sjúklingum sem hefja meðferð með fullum skömmtum, sem nema 1000/100 mg tvisvar á dag. Ný rannsókn hefur hins vegar sýnt að hámarks lenging QT með nýrri meðferðaráætlun sem nú er ráðlögð kemur fram á degi 10. Því hefur ráðleggingum um tímasetningu eftirfylgni með hjartarafriti verið breytt.

Í þessari opnu 2 vikna rannsókn hjá 23 HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð en voru að hefja meðferð með Invirase/rítónavíri, voru metin áhrif á QTc-bil, lyfjahvarfabreytur, veirumagn í blóði og öryggi við breytta meðferðaráætlun (Invirase/rítónavír 500/100 mg tvisvar á dag ásamt tveimur nukleósíð bakritahemlum (NRTI-lyfjum) fyrstu 7 dagana og síðan Invirase/rítónavír 1000/100 mg tvisvar á dag ásamt tveimur NRTI-lyfjum næstu 7 daga). Niðurstöðurnar sýndu að meðalhámarksbreyting á QTcF frá þéttri grunnlínu fyrir skammt (dense predose baseline, $\Delta QTcF_{dense}$) náði hámarki á 10. degi rannsóknarinnar (tafla 1). Meðalhámarksgildi útsetningar fyrir saquinavír (C_{max}) var einnig hæst á degi 10.

Tafla 1: Samantekt á mælibreytum í hjartarafriti og lyfjahvarfabreytum eftir gjöf Invirase/rítónavírs samkvæmt breyttri meðferðaráætlun hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og þar sem meðferð var hafin með Invirase/rítónavíri

Mælibreyta	Dagur 3 500/100 mg (n=22)	Dagur 4 500/100 mg (n=21)	Dagur 7 500/100 mg (n=21)	Dagur 10 1000/100 mg (n=21)	Dagur 14 1000/100 mg (n=21)
Meðalhámarksgildi $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Sjúklingar með hámarksgildi $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
Meðalgildi C_{max} (ng/ml) (CV%)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Frekari ráðleggingar

Ábending er óbreytt:

Invirase er ætlað til meðferðar á HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum. Invirase á eingöngu að gefa ásamt rítónavíri og öðrum andretróveirulyfjum.

Nýjum öryggisupplýsingum hefur verið bætt við kaflann “4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun” í Samantekt á eiginleikum lyfs:

Klínísk umönnun:

Íhuga skal að taka hjartalínurit bæði fyrir meðferð og eftir að meðferð hefst, t.d. hjá sjúklingum sem taka samtímis lyf sem vitað er að geta aukið útsetningu fyrir saquinavíri (sjá kafla 4.5). Ef vart verður við einkenni sem geta bent til óreglulegs hjartsláttar á að skrá hjartalínurit samfellt. Hætta skal meðferð með Invirase sem örvað er með rítónavíri ef hjartsláttartruflanir koma fram eða ef vart verður lengingar á QT eða PR bili.

Sjúklingar sem hefja meðferð með Invirase sem örvað er með rítónavíri:

- *Taka á hjartalínurit af öllum sjúklingum fyrir upphaf meðferðar: sjúklingar með QT bil > 450 msek eiga ekki að nota Invirase sem örvað er með rítónavíri. Fyrir sjúklinga með QT bil < 450 msek er ráðlagt að taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur.*
- *Fyrir áður ómeðhöndlaða sjúklinga þar sem meðferð er hafin með Invirase/rítónavíri 500/100 mg tvisvar á dag fyrstu 7 dagana, sem fylgt er eftir með Invirase 1000 mg tvisvar á dag ásamt rítónavíri 100 mg tvisvar á dag eftir 7 daga, og með QT bil < 450 msek við upphaf*

meðferðar, er lagt til að taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur, eftir u.þ.b. 10 daga meðferð.

- ~~Fyrir sjúklinga með QT bil < 450 msek við upphaf meðferðar er ráðlagt að taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur, eftir u.þ.b. 3 til 4 daga meðferðar. Sjúklingar sem sýna lengingu QT bils í > 480 msek eða lengingu um > 20 msek umfram gildi fyrir meðferð eiga að hætta meðferð með Invirase sem örvað er með rítonavíri.~~

Frekari upplýsingar

Ef spurningar vakna eða ef þörf er fyrir frekari upplýsingar um notkun Invirase skal hafa samband við umboðsaðila Roche, Icepharma hf., Lynghálasi 13, 110 Reykjavík, Sími 540 8000, Fax 540 8001.

Beiðni um tilkynningar

Heilbrigðisstarfsfólki ber að tilkynna um allar alvarlegar aukaverkanir sem grunur leikur á að tengist notkun Invirase til Lyfjastofnunar, sjá leiðbeiningar og eyðublöð á www.lyfjastofnun.is.

Virðingarfyllst,
fyrir hönd F. Hoffmann-La Roche Ltd



Anna Elín Kjartansdóttir
Skráningardeild Icepharma hf.

Hjálagt: Uppfærð samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Invirase (saquinavír)