



Pharmacovigilance Officer
Lene Sylvest Keller
Sundhedsstyrelsen
Lægemiddelovervågning og Medicinsk Udstyr
Axel Heides Gade 1
9000 Kbh S

13. maj 2014

VIGTIG SIKKERHEDSOPDATERING ANGÅENDE INFORMATION VED ORDINERING AF INVIRASE® (Saquinavir)

Roche vil gerne informere om nye anbefalinger vedrørende ekg-monitorering af behandlingsnaive patienter som opstarter behandling med Invirase® (saquinavir). De nye anbefalinger er blevet inkluderet i produktresuméet for Invirase®.

Resumé

- **Dosisafhængige forlængelser af QT- og PR-intervaller er tidligere blevet observeret hos raske frivillige, der fik ritonavirboostet Invirase.**
- **Behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter bør fortsat opstartes på en reduceret dosis af Invirase på 500 mg 2 gange daglig de første syv dage, før dosis øges til standard dosis Invirase på 1000 mg 2 gange daglig (altid sammen med ritonavir 100 mg 2 gange daglig og passende antiretrovirale lægemidler).**
- **Ud over baseline bør ekg nu udføres på behandlingsnaive patienter efter ca. 10 dages behandling; på dagen hvor den maksimale gennemsnitlige QTcF-forlængelse er højest.**
- **For patienter med igangværende Invirase/ritonavir-behandling (1000/100 mg 2 gange daglig), forbliver anbefalingerne for ekg-monitorering uændret (se nedenfor i afsnittet "Yderligere anbefaling").**

Dette brev udsendes efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen.

Yderligere information på baggrund af de nye anbefalinger

Dette brev belyser behovet for samt de anbefalede valg af tider for ekg-monitorering efter opstart af behandling med saquinavir/ritonavir.

Roche a/s

Industriholmen 59

Drug Regulatory Affairs

Tlf. +45 3639 9999

DK-2650 Hvidovre

Fax +45 3639 9930

Høje saquinavirplasmakoncentrationer er forbundet med en risiko for potentiel alvorlig QT-forlængelse. Det er blevet påvist, at saquinavireksponering er højere end forventet i de første dages behandling med saquinavir/ritonavir ved en dosis på 1000 mg/100 mg 2 gange daglig. Efterfølgende falder saquinavirkoncentrationen (som en konsekvens af gradvis CYP-induktion af ritonavir). Det blev derfor besluttet, at saquinavir/ritonavir bør gives i dosis på 500 mg/100 mg 2 gange daglig i den første uge af behandlingen, som beskrevet nedenfor.

Tidligere var anbefalingen, at ekg-monitorere 3-4 dage inde i Invirasebehandlingen. Dette var baseret på tidspunktet for maksimal saquinavirinduceret QT-forlængelse, for patienter, der opstarter behandlingen på den fulde dosis på 1000 mg/100 mg 2 gange daglig. Et nyt studie har imidlertid vist, at den maksimale QT-forlængelse med det nyligt anbefalede regime opstår omkring dag 10. Derfor er de anbefalede tidspunkter for ekg-monitoreringen blevet ændret.

Dette ublindede 2 ugers studie udført på 23 hiv-1-inficerede, behandlingsnaive patienter, der indledte behandling med Invirase/ritonavir, undersøgte effekten af QTc-interval, farmakokinetik, viral belastning og sikkerheden af den modificerede dosering (Invirase/ritonavir 500 mg/100 mg 2 gange daglig i kombination med 2 nukleosid reverse transskriptasehæmmere (NRTI'er) i de første 7 dage af behandlingen efterfulgt af Invirase/ritonavir 1000 mg/100 mg 2 gange daglig i kombination med 2 (NRTI'er) i de efterfølgende 7 dage). Resultaterne fra dette studie viste, at den gennemsnitlige maksimale ændring fra en gennemsnitlig præ-dosis *baseline* i QTcF intervallet ($\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}}$) var højest på studiedag 10 (Tabel 1). Den gennemsnitlige maksimale saquinavirplasmakoncentration (C_{max}) var ligeledes højest på dag 10.

Tabel 1. Sammendrag af elektrokardiogramparametre og farmakokinetiske parametre efter administration af det modificerede Invirase/ritonavir-regime i behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter, der indledte behandling med Invirase/ritonavir.

Parameter	Dag 3 500/100 mg (n=22)	Dag 4 500/100 mg (n=21)	Dag 7 500/100 mg (n=21)	Dag 10 1000/100 mg (n=21)	Dag 14 1000/100 mg (n=21)
Gennemsnit af maksimal $\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Patienter med maksimal $\Delta\text{QTcF}_{\text{gennemsnit}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
Gennemsnit C_{max} (ng/ml) (CV%)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Yderligere anbefaling

Indikationen forbliver uændret:

Invirase er indiceret til behandling af hiv-1-inficerede voksne patienter. Invirase må kun gives i kombination med ritonavir og andre antiretrovirale lægemidler.

Ny sikkerhedsinformation er tilføjet i afsnit "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" i produktresuméet (understreget tekst):

Klinisk håndtering

Det bør overvejes at udføre baseline- og opfølgings-elektrokardiogram efter initiering af behandling, f.eks. hos patienter, som samtidigt er i behandling med lægemidler kendt for at øge eksponeringen af

saquinavir (se pkt. 4.5). Hvis der forekommer tegn eller symptomer, som tyder på hjertearytmier, bør ekg-monitorering udføres løbende. Ritonavirboostet Invirase bør seponeres, hvis der påvises arytmier, eller hvis der forekommer forlængelse i QT- eller PR-intervallet.

Patienter, som starter behandling med ritonavirboostet Invirase:

- Før opstart af behandling skal der tages et ekg på alle patienter. Patienter med et QT-interval > 450 ms bør ikke behandles med ritonavirboostet Invirase. For patienter med et QT-interval < 450 ms anbefales det at tage et opfølgende ekg, når behandlingen er påbegyndt.
- For behandlingsnaive patienter med et baseline-QT-interval < 450 ms, der påbegynder behandling med Invirase/ritonavir 500 mg/100 mg 2 gange daglig i de første 7 dage efterfulgt af Invirase/ritonavir 1.000 mg/100mg / 2 gange daglig, anbefales det at tage et opfølgende ekg efter ca. 10 dages behandling.
- ~~For patienter med baseline QT interval < 450 ms foreslås det at tage et opfølgende ekg efter ca. 3-4 dages behandling.~~
- Patienter, der efterfølgende viser forlængelse af QT-intervallet til > 480 ms eller en forlængelse i forhold til før behandling på > 20 ms, skal stoppe behandlingen med ritonavirboostet Invirase.

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersoner skal indrapportere enhver alvorlig bivirkning, som formodes at være forbundet med anvendelsen af Invirase til:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Tlf: 44 88 95 95
www.meldenbivirkning.dk

Yderligere information om bivirkninger rapporteres til:

Roche a/s
Att. Drug Safety
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf: 36 39 99 99
Fax: 36 39 99 30
E-mail: denmark.drug_safety@roche.com

For yderligere information eller skulle der være yderligere spørgsmål vedrørende anvendelsen af Invirase, venligst kontakt:

Roche a/s
Att. Medical Information

Tlf: 36 39 99 99

E-mail: denmark.medinfo@roche.com

Detaljeret information om Invirase kan findes på:

Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Skulle der være yderligere spørgsmål eller brug for yderligere information vedrørende brug af Invirase, er du velkommen til at kontakte os på nedenstående adresse:

Roche a/s
Industriholmen 59
2650 Hvidovre
Tlf. 36 39 99 99

Med venlig hilsen

Roche a/s

A handwritten signature in black ink, appearing to be "M. A. J." or similar, enclosed within a circular scribble.

Medicinsk direktør