



Grenzach-Wyhlen, 27. Mai 2014

INVIRASE® (Saquinavir): WICHTIGE NEUE SICHERHEITSINFORMATIONEN ZU EKG-KONTROLLEN

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

die Roche Pharma AG möchte Sie über neue Empfehlungen zu EKG-Kontrollen bei zuvor unbehandelten Patienten, die INVIRASE® (Saquinavir) erhalten, informieren. Diese neuen Empfehlungen wurden in die Fachinformation (SmPC) für INVIRASE® aufgenommen.

Zusammenfassung

- **Bei gesunden Freiwilligen, die Ritonavir-geboostete Invirase erhalten hatten, wurden dosisabhängige Verlängerungen des QT- und PR-Intervalls beobachtet.**
- **Bei zuvor unbehandelten HIV-infizierten Patienten sollte die Behandlung weiterhin mit einer reduzierten Dosis von Invirase 500 mg zweimal täglich über die ersten 7 Behandlungstage beginnen, bevor eine Erhöhung auf die Standarddosis von 1000 mg zweimal täglich (immer in Kombination mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich und anderen geeigneten antiretroviralen Arzneimitteln) erfolgt.**
- **Zusätzlich zu dem EKG vor Beginn der Therapie sollte jetzt bei allen zuvor unbehandelten Patienten nach etwa 10-tägiger Behandlung ein Kontroll-EKG durchgeführt werden, d. h. an dem Tag, an dem die mittlere maximale QTcF-Verlängerung ihren Höchstwert erreicht.**
- **Für Patienten unter einer laufenden Behandlung mit Invirase/Ritonavir (1000/100 mg zweimal täglich) bleiben die Empfehlungen zu EKG-Kontrollen unverändert (siehe unten im Abschnitt „Weitere Empfehlungen“).**

Dieses Schreiben wird Ihnen in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugesandt.

Weitere Informationen zum Hintergrund der neuen Empfehlungen

Mit diesem Schreiben sollen die Notwendigkeit von EKG-Kontrollen nach Beginn einer Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir sowie die empfohlenen Zeitpunkte für diese Kontrollen hervorgehoben werden.

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Straße 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon +49 (0)7624 14-0
Telefax +49 (0)7624 1019

Sitz der Gesellschaft:
Grenzach-Wyhlen
Registergericht:
Freiburg HRB 410096

Aufsichtsratsvorsitzender:
Dr. Severin Schwan
Vorstand:
Dr. Hagen Pfundner

Hohe Plasmaspiegel von Saquinavir sind mit dem Risiko einer potenziell schwerwiegenden QT-Verlängerung verbunden. Es wurde gezeigt, dass die Saquinavir-Exposition in den ersten Behandlungstagen mit Saquinavir/Ritonavir in einer Dosierung von 1000/100 mg zweimal täglich höher ist als erwartet. Danach nehmen die Plasmaspiegel von Saquinavir wieder ab (infolge der allmählichen CYP-Induktion durch Ritonavir). Daher wurde entschieden, dass Saquinavir/Ritonavir in der ersten Behandlungswoche in einer Dosis von 500/100 mg zweimal täglich angewendet werden sollte, wie im Folgenden beschrieben.

Bisher wurde für Patienten, die die Therapie mit der vollen Dosis von 1000/100 mg zweimal täglich beginnen, die Durchführung eines EKGs 3-4 Tage nach Beginn der Behandlung mit Inivrase empfohlen, basierend auf dem Zeitpunkt der durch Saquinavir induzierten maximalen QT-Verlängerung. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass die maximale QT-Verlängerung mit dem neu empfohlenen Therapieschema etwa an Tag 10 eintritt. Deshalb wurde der empfohlene Zeitpunkt für die EKG-Kontrolle geändert.

Diese offene, 2-wöchige Studie mit 23 HIV-1-infizierten, zuvor unbehandelten Patienten, bei denen eine Behandlung mit Inivrase/Ritonavir eingeleitet wurde, untersuchte die Wirkung des modifizierten Dosierungsschemas (Inivrase/Ritonavir 500/100 mg zweimal täglich, in Kombination mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) über die ersten 7 Behandlungstage, gefolgt von Inivrase/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich, in Kombination mit zwei NRTIs an den folgenden 7 Tagen) auf das QTc-Intervall, die Pharmakokinetik (PK), die Viruslast und die Sicherheit. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die mittlere maximale Änderung von QTcF ($\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$) gegenüber dem Ausgangswert vor Verabreichung des Arzneimittels ihren Höchstwert an Studientag 10 erreichte (Tabelle 1). Die mittlere maximale Saquinavir-Exposition (C_{max}) war ebenfalls an Tag 10 am höchsten.

Tabelle 1 Zusammenfassung der EKG- und PK-Parameter nach Anwendung des modifizierten Inivrase/Ritonavir-Dosierungsschemas bei zuvor unbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung mit Inivrase/Ritonavir beginnen.

Parameter	Tag 3 500/100 mg (n = 22)	Tag 4 500/100 mg (n = 21)	Tag 7 500/100 mg (n = 21)	Tag 10 1000/100 mg (n = 21)	Tag 14 1000/100 mg (n = 21)
Mittleres maximales $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Patienten mit maximalem $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
Mittlere C_{max} (ng/ml) (VK %)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Weitere Empfehlungen -

Das Anwendungsgebiet bleibt unverändert: -

Inivrase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Inivrase ist nur - in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden. -

Neue Sicherheitsinformationen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation (Änderungen sind unterstrichen): -

Klinisches Management

Bei Einleitung der Behandlung sollte die Durchführung eines Ausgangs-EKGs und zusätzlicher Kontroll-EKGs in Betracht gezogen werden, z.B. bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die bekanntlich die Saquinavir-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Arrhythmie hindeuten, sollten kontinuierliche EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Inivirase sollte abgebrochen werden, wenn Arrhythmien festgestellt werden oder wenn eine QT- oder PR-Verlängerung auftritt.

Patienten, bei denen eine Therapie mit Ritonavir-geboosteter Inivirase eingeleitet wird:

- *Vor der Einleitung der Therapie sollte bei allen Patienten ein EKG durchgeführt werden: Patienten mit einem QT-Intervall > 450 ms sollten Ritonavir-geboostete Inivirase nicht anwenden. Bei Patienten mit einem QT-Intervall < 450 ms wird ein Kontroll-EKG während der Therapie empfohlen.*
- *Zur Behandlung zuvor unbehandelter Patienten, bei denen eine Behandlung mit Inivirase/Ritonavir 500/100 mg zweimal täglich über die ersten 7 Behandlungstage, gefolgt von Inivirase/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich an den folgenden 7 Tagen durchgeführt wurde und die ein Ausgangs-QT-Intervall < 450 ms haben, wird nach etwa 10 Behandlungstagen ein Kontroll-EKG empfohlen.*
- *Bei Patienten, bei denen ein nachträglicher Anstieg des QT-Intervalls auf > 480 ms oder während der Vorbehandlung ein Anstieg um > 20 ms zu verzeichnen ist, sollte die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Inivirase abgebrochen werden.*

Die Produktinformationen werden dementsprechend aktualisiert. Unter der Internetadresse www.roche.de/pharma/products.htm können Sie die jeweils aktuelle Fachinformation zu INVIRASE® (Saquinavir) einsehen.

Weitere Informationen -

Wenn Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von INVIRASE® benötigen, wenden Sie sich bitte an die Abteilung Medical Information: 07624 14-2015 (Montag bis Freitag - 8-18 Uhr). -

Aufforderung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen -

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung - von INVIRASE® (Saquinavir) umgehend an: -

Roche Pharma AG, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, -
E-Mail: grenzach.drug_safety@roche.com; Tel.: +49 (0) 7624 14 2869; Fax +49 (0) 7624 14 - 3183 -

oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet www.bfarm.de - Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden
oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
oder per Fax 0228 207 5207.

Mit freundlichen Grüßen
Roche Pharma AG

i.V.
gez. Dr. Wolfgang Golisch
Medizinischer Direktor

i.V. -
gez. Dr. Rainer Heinsohn -
Leiter Arzneimittelsicherheit, -
Stufenplanbeauftragter