

20.5.2014

TÄRKEÄ LÄÄKKEEN TURVALLISUUTEEN LIITTYVÄ TIEDOTE

Invirase® (sakinaviiri): EKG-seurannan tarve ja suositeltu ajankohta

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämä kirje sisältää päivitettyä turvallisuustietoa Invirasen (sakinaviiri) käytöstä, ja sen lähettämisestä on sovittu Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa.

Roche haluaa tiedottaa uusista EKG-seurantasuosituksista, jotka koskevat aiemmin hoitamattomia Invirase® (sakinaviiri) -hoitoa saavia potilaita. Uudet suositukset on lisätty Invirase®-tablettien valmisteyhteenvetoon.

Yhteenveto

- **Ritonaviirilla tehostettua Invirase-hoitoa saaneilla terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on aiemmin havaittu annosriippuvaista QT-ajan ja PR-välin pidentymistä.**
- **Aiemmin hoitamattomien HIV-1-infektiopotilaiden hoito pitää jatkossakin aloittaa tavanomaista pienemmällä Invirase-annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten seitsemän hoitopäivän ajan, jonka jälkeen annos nostetaan tavanomaiseen annostukseen 1000 mg kahdesti vuorokaudessa (aina yhdistettynä 100 mg:n ritonaviiriannokseen kahdesti vuorokaudessa ja sopiviin antiretroviruslääkkeisiin).**
- **Aiemmin hoitamattomilta potilailta pitää rekisteröidä EKG ennen hoidon aloittamista, ja lisäksi myös noin 10 päivän hoidon jälkeen, jolloin suurin QTcF-pidentymä on keskimäärin huipussaan.**
- **Invirasen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa (1000 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa) parhaillaan saavia potilaita koskevat EKG:n seurantasuosituksiset säilyvät ennallaan (ks. jäljempänä kohta ”Muut suositukset”).**

Lisätietoa uusista suosituksista

Tässä kirjeessä korostetaan EKG-seurannan tarvetta ja suositeltua ajankohtaa sakinaviiri-/ritonaviirihoitoa aloittamisen jälkeen.

Suuriin sakinaviiripitoisuuksiin plasmassa liittyy mahdollisesti vaikea-asteisen QT-ajan pidentymisen riski. Sakinaviirialtistuksen on osoitettu olevan oletettua suurempi ensimmäisten hoitopäivien ajan, kun sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käytetään annoksina 1000 mg/100 mg kahdesti päivässä. Sakinaviiripitoisuudet pienenevät tämän jälkeen (ritonaviirin vähitellen aiheuttaman CYP-induktion seurauksena). Tämän vuoksi päätettiin, että sakinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää pitää käyttää ensimmäisen hoitoviikon ajan annoksina 500 mg/100 mg kahdesti päivässä, kuten jäljempänä kuvataan.

EKG suositeltiin aiemmin ottamaan 3–4 päivää Invirase-hoidon aloittamisesta, mikä perustui sakinaviirin aiheuttamaan suurimpaan QT-ajan pitenemiseen, kun potilaan hoito aloitetaan täydellä annoksella 1000 mg/100 mg kahdesti päivässä. Uusi tutkimus osoitti kuitenkin, että QT-ajan suurin pidentyminen osuu uutta suositusannosta käytettäessä noin päivään 10. Tämän vuoksi suositusta EKG:n ajankohdasta on muutettu.

Tässä avoimessa 2 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 23 HIV-1-tartunnan saaneella aiemmin hoitamattomalla potilaalla, joille aloitettiin Invirase/ritonaviirihoito, tutkittiin vaikutusta QTc-aikaan, farmakokinetiikkaan, viruskuormaan ja modifioidun hoito-ohjelman (ensimmäisten 7 hoitopäivien ajan Invirase/ritonaviiri 500 mg/100 mg kahdesti päivässä yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa, minkä jälkeen Invirase/ritonaviiri 1000 mg/100 mg kahdesti päivässä yhdistelmänä kahden NRTI-lääkkeen kanssa seuraavien 7 päivän ajan) turvallisuuteen. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että QTcF-arvon ($\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$) muutos hoitoa edeltäneeseen arvoon verrattuna oli suurimmillaan keskimäärin tutkimuspäivänä 10 (Taulukko 1). Sakinaviirin keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) oli myös suurimmillaan päivänä 10.

Taulukko 1. Sydänsähkökäyrä- ja farmakokineettisten parametrien yhteenveto aiemmin hoitamattomille Invirase/ritonaviirihoitoa aloittaville HIV-1-tartunnan saaneille potilaille annetun modifioidun Invirase/ritonaviirihoiton jälkeen

Parametri	Päivä 3 500/100 mg (n = 22)	Päivä 4 500/100 mg (n = 21)	Päivä 7 500/100 mg (n = 21)	Päivä 10 1000/100 mg (n = 21)	Päivä 14 1000/100 mg (n = 21)
Suurin keskimääräinen $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ms (keskihajonta)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Potilaat, joiden suurin $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	2/21 (9 %)	0
Keskimääräinen C_{max} (ng/ml) (variaatiokerroinprosentti, CV%)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Muut suositukset

Käyttöaihe säilyy ennallaan:

Invirase on tarkoitettu HIV-1-tartunnan saaneiden aikuispotilaiden hoitoon. Invirasea tulisi käyttää vain yhdistettynä ritonaviiriin ja muihin antiretroviraalilääkkeisiin.

Valmisteyhteenvedon kohtaan "Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet" lisätyt uudet turvallisuustiedot:

Hoito-ohjeistuksia

EKG:n (elektrokardiografia) ottamista on harkittava ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana esim. potilailta, jotka samanaikaisesti käyttävät lääkkeitä, joiden tiedetään lisäävän sakinaviirialtistusta (ks. kohta 4.5). Jos sydämen rytmihäiriöön viittaavia oireita ilmenee, EKG:tä on seurattava jatkuvasti. Hoito ritonaviirilla tehostetulla Invirasella on lopetettava, jos rytmihäiriöitä ilmenee tai, jos QT- tai PR-intervalli pitenee.

Potilaat, jotka aloittavat hoidon ritonaviirilla tehostetulla Invirasella:

- *EKG-tutkimus on tehtävä kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista. Potilaat, joiden QT-aika on > 450 ms, eivät saa käyttää ritonaviirilla tehostettua Invirasea. Potilailta, joiden QT-aika on < 450 ms, suositellaan EKG:n ottamista hoidon aikana.*
- *Aiemmin hoitamattomat potilaat, joiden QT-aika on hoidon alussa < 450 ms: EKG:n ottamista suositellaan noin 10 päivää hoidon aloittamisesta, jos hoito Invirasella/ritonaviirilla aloitetaan annoksella 500 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa ensimmäisten 7 hoitopäivän ajan, ja jatketaan 7 hoitopäivän jälkeen Invirase-annoksilla 1000 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä ritonaviiriin 100 mg kahdesti vuorokaudessa.*
- *Potilaille, joiden QT-aika hoidon alussa on < 450 ms, suositellaan EKG:n ottamista noin 3–4 päivää hoidon aloittamisesta.*
- *Potilaiden, joiden QT-aika hoidon aloittamisen jälkeen nousee > 480 ms:iin, tai joilla havaitaan intervallin pidentymistä > 20 ms verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa, on keskeyttävä ritonaviirilla tehostetun Invirasen käyttö.*

Haittavaikutusraportointi

Terveydenhoitohenkilöstöä kehoitetaan raportoimaan kaikki epäillyt Invirasen käyttöön liittyvät haittatapahtumat Fimealle, www.fimea.fi tai Roche Oy:n lääketurvayksikköön (puh. 010 554 500, faksi 010 554 5491 tai sähköposti finland.laaketurva@roche.com).

Ystävällisin terveisin



Klaus Tamminen
lääketieteellinen johtaja
puh. 040 734 1212, sähköposti: klaus.tamminen@roche.com