

Hoffmann- La Roche Ltd
Dio stranog društva Podgorica
Svetlane Kane Radević br 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel : 020 241-823; 241-825
Fax: 020 241-873



PIB 02639408

Žiro račun – NLB Montenegro banka: 530-13246-45



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Pismo zdravstvenim radnicima o važnim bezbjednosnim informacijama u vezi sa preporukama za praćenje elektrokardiograma kod prethodno neliječenih pacijenata koji započinju terapiju lijekom Invirase® (sakvinavir)

Podgorica, 20.01.2015.

Poštovani,

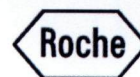
Kompanija Hoffmann-La Roche Ltd (u daljem tekstu Roche) u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) ovim putem želi da Vas obavijesti o novim preporukama vezanim za praćenje elektrokardiograma (EKG) kod prethodno neliječenih pacijenata koji započinju terapiju lijekom Invirase® (sakvinavir). Nove informacije su uključene u Sažetak karakteristika lijeka (SmPC) za lijek Invirase®.

Sažetak:

- Primijećeno je dozno zavisno produženje QT i PR intervala, kod zdravih dobrovoljaca koji su primali terapiju lijekom Invirase pojačanim ritonavinom.
- Pacijenti zaraženi HIV-1, koji prvi put započinju terapiju, treba da je započnu sa redukovanom dozom od 500 mg lijeka Invirase, dva puta dnevno prvih sedam dana, a zatim da nastave terapiju standardnom dozom od 1000 mg dva puta dnevno (uvijek u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta dnevno i odgovarajućim antiretrovirusnim agensom).
- Pored pregleda koji se radi prije početka terapije, **EKG treba raditi kod pacijenata koji prvi put počinju terapiju i otprilike desetog dana nakon njenog početka**, tj. dana kada se postigne srednje maksimalno produženje QTcF.
- Za pacijente koji primjenjuju terapiju lijekom Invirase/ritonavir (1000/100 mg dva puta dnevno), preporuke za praćenje EKG-a ostaju nepromijenjene (vidjeti dio "Dodatne preporuke").

Dodatne informacije o razlozima koji su doveli do novih preporuka

Ovo pismo ukazuje na potrebu za praćenjem elektrokardiograma (EKG) nakon početka terapije lijekovima sakvinavir/ritonavir, kao i preporuke o vremenskim intervalima za praćenje istog.



Hoffmann- La Roche Ltd
Dio stranog društva Podgorica
Svetlane Kane Radević br 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel : 020 241-823; 241-825
Fax: 020 241-873

PIB 02639408

Žiro račun – NLB Montenegro banka: 530-13246-45

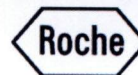
Visoke vrijednosti lijeka sakvinavir u plazmi su povezane sa rizikom od potencijalno opasnog produžetka QT intervala. Pokazalo se da je izloženost lijekovima sakvinavir/ritonavir u dozi od 1000/100 mg dva puta dnevno, tokom prvih dana terapije, veća nego što se očekivalo. Nakon toga, nivo lijeka sakvinavir se smanjuje (kao posljedica postupene indukcije CYP pod dejstvom ritonavira). Zbog toga je odlučeno da se lijek sakvinavir/ritonavir daje u dozi od 500/100 mg dva puta dnevno tokom prve nedjelje terapije, kao što je dolje opisano.

Prethodno je bilo preporučeno da se EKG radi 3-4 dana nakon početka terapije, zasnovano na vremenu potrebnom da se postigne maksimalno produženje QT intervala pod uticajem sakvinavira, kod pacijenata koji započinju terapiju u dozi od 1000/100 mg dva puta dnevno. Međutim, nova studija je pokazala da se maksimalno produženje QT intervala sa novim preporučenim režimom doziranja postiže oko 10. dana od početka terapije. Iz tog razloga je preporučeni vremenski interval za praćenje EKG-a promijenjen.

Ova otvorena, dvonedjeljna studija, sa 23 pacijenta zaražena HIV-1 koji prvi put započinju terapiju lijekovima Invirase/ritonavir, pratila je uticaj modifikovanog doznog režima na QTc interval, farmakokinetiku, količinu virusa i bezbjednost (Invirase/ritonavir 500/100 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze prvih 7 dana terapije, praćeno Invirase/ritonavir 1000/100 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze u narednih 7 dana). Rezultati ove studije su pokazali da je srednja maksimalna promjena QTcF intervala u odnosu na pretretmansku vrijednost ($\Delta QTcF_{dense}$) postignuta desetog dana od početka studije (tabela 1). Maksimalna izloženost lijeku sakvinavir (C_{max}) je takođe postignuta desetog dana terapije.

Tabela 1. Sažetak EKG i farmakokinetičkih parametara poslije primjene modifikovanog režima doziranja Invirase/ritonavir kod pacijenata zaraženih HIV-1 koji prvi put počinju terapiju lijekovima Invirase/ritonavir

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



Hoffmann- La Roche Ltd
Dio stranog društva Podgorica
Svetlane Kane Radević br 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel : 020 241-823; 241-825
Fax: 020 241-873

PIB 02639408
Žiro račun – NLB Montenegro banka: 530-13246-45

Dodatne preporuke

Indikacija ostaje nepromijenjena:

Invirase se koristi za terapiju odraslih pacijenata zaraženih HIV-1. Invirase treba davati samo u kombinaciji sa ritonaviroom i drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Sažetak karakteristika lijeka Invirase ažuriran je da bi se nove bezbjednosne informacije uključile u dio "Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka".

Kliničko upravljanje:

Treba razmotriti praćenje elektrokardiograma na početku i tokom terapije kod pacijenata koji uzimaju istovremeno terapiju koja povećava izloženost sakvinaviru (vidjeti odjeljak 4.5). Ako znaci i simptomi ukazuju na pojavu aritmija, treba uvesti stalno praćenje EKG-a. Invirase pojačan ritonaviroom treba prekinuti ako se pojave aritmije, ili dođe do produženja QT/PR intervala.

Pacijenti koji započinju terapiju lijekom Invirase pojačanim ritonaviroom:

- Treba uraditi EKG prije uvođenja terapije kod svih pacijenata: pacijenti sa QT intervalom > 450 ms ne treba da koriste lijek Invirase pojačan ritonaviroom. Kod pacijenata sa QT intervalom < 450 ms, preporučuje se da se uradi EKG i tokom terapije.
- Kod pacijenata koji prvi put započinju terapiju lijekom Invirase/ritonavir 500 mg/100 mg dva puta dnevno tokom prvih 7 dana, a nakon toga prelaze na dozu lijeka Invirase od 1000 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa 100 mg ritonavira dva puta dnevno, i kod kojih je početni QT interval < 450 ms, preporučuje se da se uradi EKG nakon približno 10 dana od početka terapije.
- Pacijenti kod kojih se utvrdi naknadna prolongacija QT intervala na > 480 ms ili produženje intervala u odnosu na početne vrijednosti za > 20 ms treba da prekinu terapiju lijekom Invirase pojačanim ritonaviroom.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Molimo Vas da svaku sumnju na ispoljene neželjene reakcije nakon primjene lijeka Invirase®, u skladu sa Zakonom o lijekovima ("Službeni list Crne Gore", broj 56/11) prijavite CALIMS, pomoću odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje.

Obrazac za prijavljivanje možete preuzeti sa web stranice http://calims.me/Farmakovigilanca/Kako_prijaviti_nezeljeno_dejstvo_lijeka



Hoffmann- La Roche Ltd
Dio stranog društva Podgorica
Svetlane Kane Radević br 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel : 020 241-823; 241-825
Fax: 020 241-873

PIB 02639408

Žiro račun – NLB Montenegro banka: 530-13246-45

Prijave je moguće poslati:

poštom na adresu:

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64A
81000 Podgorica

telefaksom (020 310 581),

elektronskom poštom (nezeljenadejstva@calims.me),

putem IS zdravstvene zaštite.

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Zdravstveni radnici sumnju na neželjene reakcije na lijek Invirase® mogu prijaviti i lokalnom Roche predstavništvu.

Hoffmann-La Roche Ltd. Dio stranog društva Podgorica, Medicinsko odjeljenje

Tel: +382 20 241-823, +382 20 241-825; Fax: +382 20 241-873.

S poštovanjem,

Marija Vukotić

mr ph Marija Vukotić

Odgovorna osoba za farmakovigilancu



Aleksandra Kovačević

dr Aleksandra Kovačević

Rukovodilac medicinskog odjeljenja