

**Temats:** Vēstule veselības aprūpes speciālistam

2014. gada 9. aprīlī.

**SVARĪGAS DROŠUMA IZMAIŅAS INVIRASE® (Saquinavir) ZĀĻU APRAKSTĀ**

God. veselības aprūpes speciālist!

Uzņēmums *F. Hoffmann-La Roche Ltd* (tālāk tekstā — Roche) vēlas Jūs informēt par jaunajiem ieteikumiem saistībā ar EKG kontroli iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem lieto *Invirase® (Saquinavir)*. Jaunie ieteikumi ir iekļauti *Invirase®* zāļu aprakstā (ZA).

**Kopsavilkums**

- Iepriekš veseliem brīvprātīgajiem, kuriem lietoja *Invirase* kombinācijā ar ritonavīru, novērota no devas atkarīga QT un PR intervālu pagarināšanās.
- Iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju arī turpmāk ārstēšana jāsāk ar samazinātu devu, proti, 500 mg *Invirase* divas reizes dienā pirmās septiņas dienas, pēc tam devu palielinot līdz standarta devai 1000 mg divas reizes dienā (vienmēr jālieto kombinācijā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā un atbilstošiem pretretrovīrusu līdzekļiem).
- **EKG iepriekš neārstētiem pacientiem tagad jāveic ne tikai ārstēšanas sākumā, bet arī pēc aptuveni 10 dienas ilgas ārstēšanas, kad ir izteiktākais vidējais maksimālais QTcF pagarinājums.**
- Pacientiem, kuriem turpina ārstēšanu ar *Invirase*/ritonavīru (1000/100 mg divas reizes dienā), ieteikumi par EKG kontroli paliek nemainīgi (skatīt tālāk esošo sadaļu “Papildu ieteikumi”).

Šīs vēstules izsūtīšana ir saskaņota ar Eiropas Zāļu aģentūru (EMA) un Latvijas Zāļu valsts aģentūru.

**Papildu informācija, kas pamato jaunos ieteikumus**

Vēstulē norādīta nepieciešamība veikt EKG kontroli pēc sakvinavīra/ritonavīra terapijas sākuma un ieteicamais kontroles laiks.

Augsta sakvinavīra koncentrācija plazmā ir saistīta ar iespējami izteikta QT intervāla pagarinājuma risku. Pierādīts, ka pirmajās sakvinavīra/ritonavīra terapijas dienās, lietojot devu 1000/100 mg divas reizes dienā, sakvinavīra ekspozīcija ir augstāka, nekā paredzēts. Vēlāk sakvinavīra koncentrācija pazeminās (jo ritonavīrs pakāpeniski inducē CYP). Tāpēc tika noteikts, ka sakvinavīrs/ritonavīrs pirmajā terapijas nedēļā jālieto devā 500/100 mg divas reizes dienā, kā aprakstīts tālāk.

Iepriekš pacientiem, kuriem uzsāka terapiju ar pilnu devu, proti, 1000/100 mg divas reizes dienā, pamatojoties uz maksimālā sakvinavīra inducētā QT pagarinājuma laiku, EKG bija ieteikts veikt 3.–4. *Invirase* terapijas dienā. Tomēr jaunajā pētījumā konstatēts, ka maksimālais QT pagarinājums, izmantojot jauno ieteikto shēmu, ir ap 10. dienu, tādēļ mainīts ieteicamais EKG pārbaudes laiks.

Šajā divas nedēļas ilgajā nemaskētajā pētījumā, kurā piedalījās 23 iepriekš neārstēti pacienti ar HIV-1 infekciju, kuriem sāka ārstēšanu ar *Invirase*/ritonavīru, vērtēja modifcētās zāļu lietošanas shēmas (*Invirase*/ritonavīrs 500 /100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI) pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc tam *Invirase*/ritonavīrs 1000/100 mg divas reizes dienā kombinācijā ar diviem NRTI turpmākajās 7 dienās) ietekmi uz QTc intervālu, farmakokinētiku, vīrusu slodzi un drošumu. Pētījuma rezultāti liecina, ka vidējo maksimālo QTcF ( $\Delta QTcF_{dense}$ ) izmaiņu pīķis, salīdzinājumā ar vērtībām pirms zāļu lietošanas, bija pētījuma 10. dienā (1. tabula). 10. dienā bija arī visaugstākā vidējā sakvinavīra ekspozīcija ( $C_{max}$ ).

**1. tabula.** Kopsavilkums par elektrokardiogrammas raksturlielumiem pēc modifcētās *Invirase*/ritonavīra shēmas lietošanas iepriekš neārstētiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, kuriem tiek uzsākta ārstēšana ar *Invirase*/ritonavīru.

| Raksturlielums                                                              | 3. diena<br>500/100<br>mg<br>(n=22) | 4. diena<br>500/100<br>mg<br>(n=21) | 7. diena<br>500/100<br>mg<br>(n=21) | 10. diena<br>1000/100<br>mg<br>(n=21) | 14. diena<br>1000/100 mg<br>(n=21) |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Vidējā maksimālā $\Delta QTcF_{dense}$ vērtība, ms (SN)                     | $3,26 \pm 7,01$                     | $0,52 \pm 9,25$                     | $7,13 \pm 7,36$                     | $11,97 \pm 11,55$                     | $7,48 \pm 8,46$                    |
| Pacienti, kam maksimālā $\Delta QTcF_{dense}$ vērtība bija $\geq 30$ ms (%) | 0                                   | 0                                   | 0                                   | 2/21 (9%)                             | 0                                  |
| Vidējā $C_{max}$ (ng/ml) (CV%)                                              | 4030 (29,1)                         | 2960 (40,2)                         | 1960 (53,3)                         | 5300 (36,0)                           | 4860 (46,8)                        |

## Citi ieteikumi

Indikācija nemainās:

*Invirase* ir indicēta ar HIV-1 inficētu pieaugušu pacientu ārstēšanai. *Invirase* jālieto tikai kombinācijā ar ritonavīru un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem.

Zāļu apraksta apakšpunktā “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” pievienota jauna drošuma informācija:

### Klīniskā uzraudzība

Jāapsver iespēja veikt elektrokardiogrammu uzreiz pēc ārstēšanas uzsākšanas un vēlāk novērošanas nolūkā, piemēram, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās pastiprina sakvinavīra iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ir pazīmes vai simptomi, kas liecina par sirds aritmiju, nepieciešams pastāvīgs EKG monitorings. *Invirase* lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc, ja konstatē aritmiju vai QT vai PR intervāla pagarināšanos.

Pacienti, kuriem tiek uzsākta terapija ar *Invirase* kombinācijā ar ritonavīru:

- Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic EKG: *Invirase* kombinācijā ar ritonavīru nedrīkst lietot pacientiem, kuriem QT intervāls ir  $>450$  msec. Pacientiem, kuriem QT intervāls ir  $<450$  msec, ieteicams veikt EKG ārstēšanas laikā.

- Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem tiek sākta ārstēšana ar *Invirase*/ritonavīru devā 500/100 mg divas reizes dienā pirmajās 7 ārstēšanas dienās, pēc 7 dienām turpinot ārstēšanu ar *Invirase* 1000 mg divas reizes dienā un ritonavīru 100 mg divas reizes dienā, un kuriem sākotnējais QT intervāls ir  $<450$  msec, ieteicams veikt EKG pēc aptuveni 10 dienas ilgas ārstēšanas.

Pacientiem, kuriem sākotnēji QT intervāls ir  $<450$  msec, ieteicams veikt EKG ārstēšanas gaitā, aptuveni pēc 3-4 dienas ilgas terapijas.

- Pacientiem, kuriem tad vērojams QT intervāla pieaugums līdz  $>480$  msec vai kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas konstatētā vērtība pieaugusi par  $>20$  msec, Invirase lietošana kombinācijā ar ritonavīru jāpārtrauc.

#### Papildu informācija

Ja Jums ir kādi jautājumi vai nepieciešama papildu informācija par Invirase lietošanu, lūdzam sazināties ar Roche Latvija SIA pa tālr. 67039831.

#### Ziņošana par nevēlamajām blakusparādībām

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā Veselības aprūpes speciālistiem jāziņo par visām novērotām iespējamām zāļu blakusparādībām, ja ir aizdomas, ka tās varētu būt saistītas ar Invirase lietošanu. Jūs varat palīdzēt uzraudzīt Invirase drošumu, ziņojot par iespējamām blakusparādībām, kas saistītas ar Invirase lietošanu. Lūdzam ziņot Roche Latvija SIA pa tālruni 6703983, 28655600, FAX: 67039833, e-pastu: [latvia.drug-safety@roche.com](mailto:latvia.drug-safety@roche.com) vai Zāļu valsts aģentūrai, sūtot ziņojumu (veidlapa „Ziņojums par zāļu blakusparādībām”) pa faksu 67078428 vai pa pastu Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003.

Ziņojumus iespējams nosūtīt arī ar interneta starpniecību no ZVA mājaslapas [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)>Vertikālā sleja lapas labajā pusē>1.izvēlne „Ziņot par zāļu blakusparādību”.

Steidzamības un/vai papildinformācijas nepieciešamības gadījumā, zvanīt pa tālr. 67078442 vai skatīt ZVA mājaslapu: <http://www.zva.gov.lv> : Pakalpojumi>Zāļu blakusparādību monitorings>Informācija ārstiem un farmaceitiem par zāļu blakusparādību ziņošanu.

Ar cieņu,

dr. Jana Migliniece

Medicīnas direktore

Roche Latvija SIA

Pielikums: Atjaunināts Invirase (Saquinavir) zāļu apraksts

