

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI  
(EMA) E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Maggio 2014

**Comunicazione agli operatori sanitari relativa a un importante aggiornamento di sicurezza sulle informazioni per la prescrizione del medicinale Invirase® (saquinavir)**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

F. Hoffmann-La Roche Ltd (di seguito "Roche") desidera informarLa in merito a nuove raccomandazioni per il monitoraggio ECG dei pazienti naive al trattamento che assumono Invirase® (saquinavir). Queste nuove raccomandazioni sono state inserite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Invirase®.

**In sintesi**

- **Prolungamenti dose-dipendenti degli intervalli QT e PR sono stati precedentemente osservati in volontari sani che hanno assunto Invirase potenziato con ritonavir.**
- **I pazienti naive al trattamento con infezione da HIV-1 devono assumere una dose iniziale ridotta di 500 mg di Invirase due volte al giorno per i primi sette giorni, successivamente incrementata alla dose standard di 1000 mg due volte al giorno (sempre in associazione con 100 mg di ritonavir due volte al giorno e agenti antiretrovirali adeguati).**
- **Per i pazienti naive al trattamento l'ECG, oltre che al basale, deve essere eseguito dopo circa 10 giorni di terapia, nel giorno in cui la media massima del prolungamento QTcF raggiunge i valori di picco.**
- **Per i pazienti già in trattamento con Invirase/ritonavir (1000/100 mg due volte al giorno) le raccomandazioni relative al monitoraggio ECG rimangono invariate (vedere il paragrafo "Ulteriori raccomandazioni" riportato di seguito).**

L'invio di questa comunicazione è stato concordato con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

**Ulteriori informazioni riguardo alle nuove raccomandazioni**

Questa comunicazione sottolinea la necessità del monitoraggio ECG dopo l'inizio della terapia con saquinavir/ritonavir, specificandone la tempistica raccomandata.

Elevate concentrazioni plasmatiche di saquinavir sono associate a un rischio di prolungamento dell'intervallo QT potenzialmente grave. È stato dimostrato che l'esposizione a saquinavir è maggiore rispetto a quanto atteso durante il primo giorno di trattamento con saquinavir/ritonavir alla dose di 1000/100 mg due volte al giorno. Successivamente i livelli di saquinavir diminuiscono (in conseguenza alla graduale induzione del CYP da parte di ritonavir). Pertanto, è stato deciso che durante la prima settimana di trattamento saquinavir/ritonavir deve essere somministrato alla dose di 500/100 mg due volte al giorno, come descritto di seguito.

In precedenza, per i pazienti che iniziavano la terapia alla dose piena di 1000/100 mg due volte al giorno, si raccomandava di eseguire un ECG dopo 3-4 giorni di trattamento con Invirase, in base al tempo del

prolungamento QT massimo indotto da saquinavir. Un recente studio ha dimostrato, però, che con le nuove raccomandazioni relative al regime terapeutico il prolungamento QT massimo si verifica intorno al giorno 10. Pertanto, la tempistica raccomandata per il controllo ECG è stata modificata.

Questo studio in aperto, della durata di 2 settimane, condotto su 23 pazienti con infezione da HIV-1, naive al trattamento che hanno iniziato la terapia con Invirase/ritonavir, ha valutato l'effetto del regime posologico modificato (Invirase/ritonavir 500 /100 mg due volte al giorno in associazione a 2 inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa [NRTI] per i primi 7 giorni di trattamento seguiti da Invirase/ritonavir 1000 /100 mg due volte al giorno in associazione a 2 NRTI nei successivi 7 giorni) sull'intervallo QTc, sulla farmacocinetica, sulla viremia e sulla sicurezza. I risultati ottenuti da questo studio hanno dimostrato che la variazione media massima del valore denso pre-dose al basale del QTcF ( $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ ) ha raggiunto valori di picco il giorno 10 dello studio (Tabella 1). Anche l'esposizione media a saquinavir ( $C_{\text{max}}$ ) è risultata più elevata in assoluto il giorno 10.

**Tabella 1** Sintesi dei parametri elettrocardiografici e farmacocinetici in seguito alla somministrazione del regime Invirase/ritonavir modificato in pazienti con infezione da HIV-1 naive al trattamento che hanno iniziato la terapia con Invirase/ritonavir.

Parametro	Giorno 3 500/100 mg (n=22)	Giorno 4 500/100 mg (n=21)	Giorno 7 500/100 mg (n=21)	Giorno 10 1000/100 mg (n=21)	Giorno 14 1000/100 mg (n=21)
$\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ medio massimo in ms (DS)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	<b>11,97 ± 11,55</b>	7,48 ± 8,46
Pazienti con $\Delta\text{QTcF}_{\text{dense}}$ massimo ≥ 30 ms (%)	0	0	0	<b>2/21 (9%)</b>	0
$C_{\text{max}}$ (ng/ml) media (% CV)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	<b>5300 (36,0)</b>	4860 (46,8)

### Ulteriori raccomandazioni

L'indicazione rimane invariata:

Invirase è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1. Invirase deve essere somministrato solo in associazione con ritonavir e altri medicinali antiretrovirali.

Nuove informazioni di sicurezza aggiunte nel paragrafo “Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego” dell'RCP:

#### Gestione clinica

*Deve essere considerata la possibilità di eseguire esami elettrocardiografici prima di iniziare la terapia e in follow-up dopo l'inizio della terapia, ad esempio in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali noti per aumentare l'esposizione a saquinavir (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui insorgano segni o sintomi che suggeriscono un'aritmia cardiaca, si deve eseguire un monitoraggio ECG continuo. Invirase potenziato con ritonavir deve essere interrotto se le aritmie vengono dimostrate, o se si verifica un prolungamento dell'intervallo QT o PR.*

*Pazienti che iniziano la terapia con Invirase potenziato con ritonavir:*

- Prima dell'inizio della terapia deve essere eseguito un ECG su tutti i pazienti: i pazienti con un intervallo QT > 450 msec non devono utilizzare Invirase potenziato con ritonavir. Per i pazienti con un intervallo QT < 450 msec si raccomanda di eseguire un ECG in corso di trattamento.
- Per i pazienti naive al trattamento che iniziano la terapia con Invirase/ritonavir 500/100 mg due volte al giorno per i primi 7 giorni di trattamento seguiti da Invirase 1000 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno dopo 7 giorni e con un intervallo QT al basale < 450 msec, si suggerisce di eseguire un ECG in corso di trattamento dopo circa 10 giorni di terapia.
- Per i pazienti con un intervallo QT al basale < 450 msec, si suggerisce di eseguire un ECG in corso di trattamento dopo circa 3-4 giorni di terapia.
- I pazienti che mostrano un successivo aumento dell'intervallo QT fino a > 480 msec o un prolungamento rispetto al valore pre-trattamento di > 20 msec devono interrompere Invirase potenziato con ritonavir.

### **Richiamo alla segnalazione**

Nel rispetto dei requisiti di segnalazione nazionali, gli operatori sanitari sono tenuti a riferire qualsiasi evento avverso che si sospetti sia correlato al medicinale tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo\\_filecb84.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando on-line la scheda elettronica (reperibile sul sito [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda\\_aifa\\_operatore\\_sanitario16.07.2012.doc](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc)), al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al Responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

### **Invirase Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP):**

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140502128637/anx\\_128637\\_it.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140502128637/anx_128637_it.pdf)  
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**