



Amadora, 27 de maio de 2014

Refº RSQ/77/2014

Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde

**ATUALIZAÇÃO DE SEGURANÇA IMPORTANTE SOBRE A PRESCRIÇÃO DO
MEDICAMENTO INVIRASE 500 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA
(SAQUINAVIR)**

Exmº(a). Senhor(a) Dr.(a),

Roche Farmacêutica Química, Lda., deseja informá-lo(a) sobre as novas recomendações de monitorização, através da realização de ECG, de doentes sem terapêutica prévia que iniciem tratamento com Invirase (saquinavir). As novas recomendações foram incluídas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Invirase.

Resumo

- **Prolongamentos dos intervalos QT e PR, dependentes da dose, foram anteriormente observados em voluntários saudáveis que receberam Invirase potenciado com ritonavir.**
- **O tratamento de doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica antirretrovírica prévia deve continuar a iniciar-se com uma dose reduzida de 500 mg de Invirase, duas vezes por dia, durante os primeiros sete dias, antes de se aumentar para o regime posológico padrão de 1000 mg duas vezes por dia (sempre em associação com ritonavir 100 mg duas vezes por dia e outros medicamentos antirretrovíricos apropriados).**
- **Além da realização do ECG antes de se iniciar o tratamento, o ECG deve agora também ser realizado após aproximadamente 10 dias de tratamento, correspondente ao dia do pico médio máximo do prolongamento QTcF.**
- **Em doentes em tratamento com Invirase/ritonavir (1000/100 mg duas vezes por dia), permanecem inalteradas as recomendações de monitorização através do ECG (ver secção *infra* “Recomendações adicionais”).**

Esta comunicação é efetuada com o acordo da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e do INFARMED, I.P.

Informação sobre o fundamento das novas recomendações

Esta comunicação realça a necessidade de se efectuar monitorização através do ECG, com intervalos de tempo recomendados, após o início do tratamento com saquinavir/ritonavir.

Níveis plasmáticos elevados de saquinavir estão associados ao risco de prolongamento do intervalo QT potencialmente grave. A exposição de saquinavir demonstrou ser mais elevada do que se esperava durante os primeiros dias de tratamento com doses de 1000/100 mg de saquinavir/ritonavir duas vezes por dia. Subsequentemente, os níveis de saquinavir diminuem (em consequência da indução enzimática gradual por ação do ritonavir). Consequentemente, foi decidido que, o saquinavir/ritonavir deve ser administrado na dose de 500/100 mg duas vezes por dia durante a primeira semana de tratamento, tal como descrito *infra*.

Anteriormente recomendava-se um ECG após 3 ou 4 dias de tratamento com Invirase, com base no prolongamento máximo do intervalo QT induzido pelo saquinavir, em doentes que iniciavam a terapêutica com o regime posológico completo de 1000/100 mg duas vezes por dia. No entanto, um novo estudo demonstrou que o prolongamento QT máximo com o novo regime terapêutico ocorre aproximadamente ao 10º dia. Assim, o intervalo recomendado para realização do ECG em *follow-up* foi alterado.

Este estudo aberto de 2 semanas em 23 doentes infetados por VIH-1, sem terapêutica prévia que iniciaram terapêutica com Invirase/saquinavir, investigou o efeito do regime inicial com administração de Invirase/ritonavir 500/100 mg duas vezes por dia, em associação com 2 análogos nucleósidos da transcriptase reversa (NTR), nos primeiros 7 dias de tratamento, seguido de Invirase/ritonavir 1000/100 mg duas vezes por dia, em associação com 2 análogos NTR nos 7 dias subsequentes. Os resultados deste estudo demonstraram que a alteração média máxima do QTcF ($\Delta\text{QTcF}_{\text{denso}}$), a partir da média dos valores de base da pré-dose, ocorreu ao dia 10 do estudo (Tabela 1). A exposição média máxima ao saquinavir ($C_{\text{máx}}$) foi também mais elevada ao dia 10.

Tabela 1: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos e do eletrocardiograma após administração do regime modificado com Invirase/ritonavir no tratamento de doentes infetados por VIH-1 sem terapêutica prévia que iniciarem tratamento com Invirase/ritonavir

Parâmetro	Dia 3 500/100 mg (n=22)	Dia 4 500/100 mg (n=21)	Dia 7 500/100 mg (n=21)	Dia 10 1000/100 mg (n=21)	Dia 14 1000/100 mg (n=21)
Média Máxima $\Delta\text{QTcF}_{\text{denso}}$ mseg (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Doentes com máximo $\Delta\text{QTcF}_{\text{denso}} \geq 30$ mseg (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
$C_{\text{máx}}$ média (ng/ml) (CV%)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	5300 (36,0)	4860 (46,8)

Recomendações adicionais

A indicação terapêutica permanece inalterada:

Invirase está indicado para o tratamento de doentes adultos infetados por VIH-1. Invirase só deve ser administrado em associação com ritonavir e outros medicamentos antirretrovíricos.

Nova informação de segurança adicionada à secção “Advertências e precauções especiais de utilização” do RCM:

Gestão Clínica

Deverá ser tida em consideração a realização de eletrocardiogramas na avaliação inicial e após o início do tratamento, por ex. em doentes que tomem concomitantemente medicação que aumente a exposição do saquinavir (ver secção 4.5). Se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de arritmia cardíaca, deve ser realizada monitorização contínua através de um ECG. O Invirase potenciado com ritonavir deve ser descontinuado se forem observadas arritmias ou se ocorrer prolongamento dos intervalos QT ou PR.

Doentes que iniciem tratamento com Invirase potenciado com ritonavir:

- *Deve ser realizado um ECG em todos os doentes antes do início do tratamento: doentes com um intervalo QT >450 mseg não devem tomar Invirase potenciado com ritonavir. Em doentes com um intervalo QT <450 mseg, recomenda-se a realização de um ECG durante o tratamento.*
- *Para doentes sem exposição prévia ao tratamento que iniciem tratamento com Invirase/ritonavir 500/100 mg duas vezes por dia durante os primeiros 7 dias de tratamento, seguido de Invirase 1000 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg duas vezes por dia após 7 dias e com um intervalo QT <450 mseg na avaliação inicial, sugere-se a realização de um ECG durante o tratamento, após aproximadamente 10 dias de terapêutica.*
- *Em doentes com um intervalo QT <450 mseg na avaliação inicial, sugere-se a realização de um ECG após 3 ou 4 dias de tratamento.*
- *Os doentes que demonstrem um aumento subsequente no intervalo QT >480 mseg ou um prolongamento >20 mseg em relação ao valor inicial, devem descontinuar o Invirase potenciado com ritonavir.*

Informação adicional

Para qualquer questão ou informação adicional sobre a utilização de Invirase, queira contactar a Roche Farmacêutica Química, Lda. através dos seguintes contactos:

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Telefone: 21 425 70 00

Fax: 21 425 70 52

E-mail: roche.portugal@roche.com

Contactos para notificação

Os profissionais de saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reacções adversas associadas à utilização de Invirase. Solicita-se que colabore na monitorização da segurança de Invirase, notificando quaisquer

suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P., **preferencialmente** através do Portal RAM disponível em:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

ou em alternativa através do formulário de notificação em suporte de papel para Profissionais de Saúde disponível em:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMA_COVIGILANCIA/NOTIFICACAO_DE_RAM/ficha_notificacao_profsaude.pdf

ou ainda utilizando os seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM)

Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, 53 1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40/41

Fax: 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

As notificações podem ainda ser enviadas diretamente para a Roche Farmacêutica Química, Lda, através dos seguintes contactos:

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Telefone: 21 425 70 75

Fax: 21 425 70 52

E-mail: amadora.farmacovigilancia@roche.com

Agradecendo a atenção prestada a este assunto, subscrevemo-nos com os melhores cumprimentos,

Atentamente,



Miguel Sanches
Medical Director



Célia Afonso
Drug Regulatory Affairs Manager