

COMUNICACIÓN DIRIGIDA A PROFESIONALES SANITARIOS

Actualización de información importante acerca de la seguridad de ▼ Invirase® (saquinavir)

23 de Mayo de 2014

Estimado Profesional Sanitario:

F. Hoffmann-La Roche Ltd (en lo sucesivo, Roche) desea informarle sobre las nuevas recomendaciones de seguimiento del electrocardiograma (ECG) que se han establecido para los pacientes *naïve* que se encuentren en tratamiento con Invirase® (saquinavir). Estas nuevas recomendaciones han sido incluidas en la Ficha Técnica del medicamento.

El contenido de esta comunicación ha sido acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Resumen

- Ya fueron observadas con anterioridad, prolongaciones dosis dependiente de los intervalos QT y PR del ECG en voluntarios sanos a los que se les administró saquinavir potenciado con ritonavir.
- En pacientes *naïve* infectados por el VIH-1, el tratamiento debe mantenerse con una dosis inicial reducida de 500 mg de saquinavir dos veces al día durante los primeros 7 días, para luego incrementar a la dosis estandar de 1000 mg dos veces al día (siempre en combinación con ritonavir 100 mg dos veces al día y otros fármacos antiretrovirales que se consideren apropiados).
- A partir de ahora, a los pacientes *naïve* además del ECG basal, se les debe realizar otro, aproximadamente a los 10 días de tratamiento, coincidiendo con el día del pico máximo medio de la prolongación del QTcF.
- Para los pacientes que ya están en tratamiento con saquinavir /ritonavir (1000/100 mg dos veces al día), no se modifican las recomendaciones de seguimiento del ECG (ver la sección “Recomendaciones adicionales”).

Información adicional sobre las nuevas recomendaciones

El objetivo de esta comunicación es subrayar la necesidad, y el momento recomendado, para realizar el seguimiento electrocardiográfico de un paciente después de iniciar el tratamiento con saquinavir/ritonavir.

Se ha observado que los niveles elevados de saquinavir en plasma se asocian con un riesgo potencialmente grave de prolongación del intervalo QT del ECG. Asimismo, se ha demostrado que la exposición a saquinavir es más alta de lo esperado durante los primeros días de tratamiento con saquinavir/ritonavir a una dosis de 1000/100 mg dos veces al día y que posteriormente, los niveles de saquinavir disminuyen (como consecuencia de la progresiva inducción de CYP por el ritonavir). Por esta razón, se ha concluido que saquinavir/ritonavir debe administrarse a una dosis de 500/100 mg dos veces al día durante la primera semana de tratamiento, tal y como se describe a continuación.

Anteriormente, en base al tiempo de prolongación del QT máximo inducido por saquinavir, para los pacientes que iniciaban el tratamiento con la dosis estándar de 1000/100 mg dos veces al día se aconsejaba realizar un ECG a los de 3 ó 4 días de haber iniciado el tratamiento. Sin embargo, un nuevo estudio ha demostrado que con las nuevas recomendaciones de dosificación la prolongación máxima de dicho intervalo ocurre alrededor del día 10. En base a estos datos, se ha cambiado el momento recomendado para realizar el seguimiento del ECG.

El mencionado estudio (abierto de 2 semanas en 23 pacientes naïve infectados con VIH-1 que iniciaron el tratamiento con Invirase/ritonavir) evaluó el efecto del tratamiento con la pauta posológica modificada (Invirase/ritonavir 500/100 mg dos veces al día en combinación con 2 NRTIs durante los primeros 7 días de tratamiento seguido de Invirase/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día en combinación con 2 NRTIs en los siguientes 7 días) en el intervalo QTc, farmacocinética, carga viral y seguridad. Los resultados del estudio demostraron que el cambio medio máximo respecto al valor basal antes de la dosis densa en QTcF (Δ QTcF_{densa}) alcanzó el máximo en el día 10 del estudio (Tabla 1). El pico medio de exposición a saquinavir (C_{max}) fue también superior en el día 10.

Tabla 1 Resumen de los parámetros del electrocardiograma y farmacocinética tras la administración de la pauta de Invirase/ritonavir modificada en pacientes naïve infectados con VIH-1 que inician el tratamiento con Invirase/ritonavir

Parámetros	Día 3 500/100 mg (n=22)	Día 4 500/100 mg (n=21)	Día 7 500/100 mg (n=21)	Día 10 1000/100 mg (n=21)	Día 14 1000/100 mg (n=21)
Δ QTcF _{densa} ms (SD) Máximo medio	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	11,97 ± 11,55	7,48 ± 8,46
Pacientes con Δ QTcF _{densa} máximo ≥ 30 ms (%)	0	0	0	2/21 (9%)	0
C _{max} media (ng/ml) (CV%)	4.030 (29,1)	2.960 (40,2)	1.960 (53,3)	5.300 (36,0)	4.860 (46,8)

Recomendaciones adicionales

La indicación se mantiene sin cambios:

Invirase[®] está indicado en el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1. Invirase[®] sólo debe administrarse en combinación con ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales.

Se añade nueva información de seguridad en la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo” de la Ficha Técnica:

Tratamiento clínico:

Se debe considerar la realización de electrocardiogramas basal y de seguimiento tras el inicio del tratamiento, por ej. en pacientes que estén tomando medicación concomitante que se sabe que aumenta la exposición a saquinavir (ver sección 4.5). Si aparecen signos o síntomas que indiquen arritmia cardíaca, se debe realizar un seguimiento continuo del ECG. Se debe interrumpir el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir si aparecen arritmias o si se produce prolongación del intervalo QT o PR.

Pacientes que inician el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir:

- *Se debe realizar un ECG a todos los pacientes antes del inicio del tratamiento: los pacientes con un intervalo QT > 450 mseg no deben utilizar Invirase potenciado con ritonavir. Para los pacientes con un intervalo QT < 450 mseg, se recomienda un ECG durante el tratamiento.*
- *Para los pacientes naïve que inician el tratamiento con Invirase/ritonavir 500/100 mg dos veces al día durante los primeros 7 días de tratamiento seguido de Invirase 1000 mg dos veces al día con ritonavir 100 mg dos veces al día después de 7 días y con un intervalo QT basal < 450 mseg, se aconseja un ECG durante el tratamiento después de aproximadamente 10 días de terapia. ~~Para los pacientes con un intervalo QT basal < 450 mseg, se aconseja un ECG durante el tratamiento después de aproximadamente 3 a 4 días de terapia.~~ Los pacientes que manifiesten un posterior aumento del intervalo QT a > 480 mseg o prolongación durante el pre-tratamiento de > 20 mseg deben interrumpir el tratamiento con Invirase potenciado con ritonavir.*

Información adicional

En caso de duda, o de requerir información adicional sobre el uso de Invirase[®], póngase en contacto con la siguiente persona:

María López Fdez. de Piérola (Medical Manager)

Teléfono: 91 324 8151

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la [AEMPS](http://www.aemps.gob.es/):
<http://www.aemps.gob.es/>

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras el uso de Invirase[®] al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de Tarjeta Amarilla. Estas notificaciones también podrán realizarse on-line en la página web de la AEMPS a través del siguiente enlace:
<https://www.notificaRAM.es/>

Adicionalmente, también puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma, correo electrónico: madrid.drug_safety@roche.com

Sin otro particular, aprovechamos la ocasión para enviarles un cordial saludo.

Muy atentamente,

ROCHE FARMA, S.A.

Dra. Carmen Marqués
Directora Médico