



Datum: 17.07.2014  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

### **Information des Bundesamtes über neue Sicherheitsinformationen in der Fachinformation von Invirase (Saquinavir)**

**INVIRASE 500 mg-Filmtabletten** Zulassungsnummer: EU/1/96/026/002

**Wirksamer Bestandteil:** Saquinavir

**Zulassungsinhaber:** Roche

Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden

#### **Zusammenfassung**

- Bei gesunden Freiwilligen, die Ritonavir-geboostete Invirase erhalten hatten, wurden dosisabhängige Verlängerungen der QT- und PR-Intervalle beobachtet.
- Bei zuvor unbehandelten HIV-infizierten Patienten sollte die Behandlung weiterhin mit einer reduzierten Dosis von Invirase 500mg zweimal täglich über die ersten 7 Behandlungstage beginnen, bevor eine Erhöhung auf die Standarddosis von 1000 mg zweimal täglich (immer in Kombination mit Ritonavir 100mg zweimal täglich und anderen geeigneten antiretroviralen Arzneimitteln) erfolgt.
- Zusätzlich zu dem EKG vor Beginn der Therapie sollte jetzt bei allen zuvor unbehandelten Patienten nach etwa 10-tägiger Behandlung ein Kontroll-EKG durchgeführt werden, d.h. an dem Tag, an dem die mittlere maximale QTcF-Verlängerung ihren Höchstwert erreicht.



· Für Patienten unter einer laufenden Behandlung mit Inivrase/Ritonavir (1000/100 mg zweimal täglich) bleiben die Empfehlungen zu EKG-Kontrollen unverändert (siehe unten im Abschnitt „Weitere Empfehlungen“).

### **Weitere Informationen zum Hintergrund der neuen Empfehlungen**

Mit diesem Schreiben sollen die Notwendigkeit von EKG-Kontrollen nach Beginn einer Behandlung mit Saquinavir/Ritonavir sowie die empfohlenen Zeitpunkte für diese Kontrollen hervorgehoben werden.

Hohe Plasmaspiegel von Saquinavir sind mit dem Risiko einer potenziell schwerwiegenden QT-Verlängerung verbunden. Es wurde gezeigt, dass die Saquinavir-Exposition in den ersten Behandlungstagen mit Saquinavir/Ritonavir in einer Dosierung von 1000/100 mg zweimal täglich höher ist als erwartet. Danach nehmen die Plasmaspiegel von Saquinavir wieder ab (infolge der allmählichen CYP-Induktion durch Ritonavir). Daher wurde entschieden, dass Saquinavir/Ritonavir in der ersten Behandlungswoche in einer Dosis von 500/100 mg zweimal täglich angewendet werden sollte, wie im Folgenden beschrieben.

Bisher wurde für Patienten, die die Therapie mit der vollen Dosis von 1000/100 mg zweimal täglich beginnen, die Durchführung eines EKGs 3-4 Tage nach Beginn der Behandlung mit Inivrase empfohlen, basierend auf dem Zeitpunkt der durch Saquinavir induzierten maximalen QT-Verlängerung. Eine neue Studie zeigte jedoch, dass die maximale QT-Verlängerung mit dem neu empfohlenen Therapieschema etwa an Tag 10 eintritt. Deshalb wurde der empfohlene Zeitpunkt für die EKG-Kontrolle geändert.

Diese offene, 2-wöchige Studie mit 23 HIV-1-infizierten, zuvor unbehandelten Patienten, bei denen eine Behandlung mit Inivrase/Ritonavir eingeleitet wurde, untersuchte die Wirkung des modifizierten Dosierungsschemas (Inivrase/Ritonavir 500/100 mg zweimal täglich, in Kombination mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) über die ersten 7 Behandlungstage, gefolgt von Inivrase/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich, in Kombination mit zwei NRTIs an den folgenden 7 Tagen) auf das QTc-Intervall, die Pharmakokinetik (PK), die Viruslast und die Sicherheit. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die mittlere maximale Änderung von QTcF ( $\Delta QTcF_{dense}$ ) gegenüber dem Ausgangswert vor Verabreichung des Arzneimittels ihren Höchstwert an Studientag 10 erreichte (Tabelle 1). Die mittlere maximale Saquinavir-Exposition ( $C_{max}$ ) war ebenfalls an Tag 10 am höchsten.

**Tabelle 1** Zusammenfassung der EKG- und PK-Parameter nach Anwendung des modifizierten Inivrase/Ritonavir-Dosierungsschemas bei zuvor unbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung mit Inivrase/Ritonavir beginnen.

Parameter	Tag 3 500/100 mg (n = 22)	Tag 4 500/100 mg (n = 21)	Tag 7 500/100 mg (n = 21)	Tag 10 1000/100 mg (n = 21)	Tag 14 1000/100 mg (n = 21)
Mittleres maximales $\Delta QTcF_{dense}$ ms (SD)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	<b>11,97 ± 11,55</b>	7,48 ± 8,46
Patienten mit maximalem $\Delta QTcF_{dense} \geq 30$ ms (%)	0	0	0	<b>2/21 (9 %)</b>	0
Mittlere $C_{max}$ (ng/ml) (VK %)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	<b>5300 (36,0)</b>	4860 (46,8)



**Neue Sicherheitsinformation, die in den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation aufgenommen wurden:**

*Klinisches Management*

Bei Einleitung der Behandlung sollte die Durchführung eines Ausgangs-EKGs und zusätzlicher Kontroll-EKGs in Betracht gezogen werden, z.B. bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel anwenden, die bekanntlich die Saquinavir-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Arrhythmie hindeuten, sollten kontinuierliche EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase sollte abgebrochen werden, wenn Arrhythmien festgestellt werden oder wenn eine QT- oder PR-Verlängerung auftritt.

Patienten, bei denen eine Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase eingeleitet wird:

- Vor der Einleitung der Therapie sollte bei allen Patienten ein EKG durchgeführt werden: Patienten mit einem QT-Intervall  $> 450$  ms sollten Ritonavir-geboostete Invirase nicht anwenden. Bei Patienten mit einem QT-Intervall  $< 450$  ms wird ein Kontroll-EKG während der Therapie empfohlen.

- Zur Behandlung von unvorbehandelten Patienten, bei denen eine Behandlung mit Invirase/Ritonavir 500/100 mg zweimal täglich über die ersten 7 Behandlungstage, gefolgt von Invirase/Ritonavir 1000/100 mg zweimal täglich an den folgenden 7 Tagen durchgeführt wurde und die ein Ausgangs-QT-Intervall  $< 450$  ms haben, wird nach etwa 10 Behandlungstagen ein Kontroll-EKG empfohlen.

- Bei Patienten mit einem Ausgangs-QT-Intervall von  $< 450$  ms sollte nach etwa 3 bis 4 Behandlungstagen ein Kontroll-EKG durchgeführt werden. Bei Patienten, die einen nachträglichen Anstieg des QT-Intervalls auf  $> 480$  ms oder während der Vorbehandlung einen Anstieg um  $> 20$  ms verzeichnen, sollte die Therapie mit Ritonavir-geboosteter Invirase abgebrochen werden.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Invirase (Saquinavir) dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 17.7.2014



Dieses Dokument wurde amtssigniert.  
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter  
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien