INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

Boulogne-Billancourt, Mai 2014

Invirase® (saquinavir) : Actualisation des recommandations électrocardiographiques

Information destinée aux infectiologues

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Roche souhaite vous informer des nouvelles modalités de surveillance électrocardiographique (ECG) lors de l'instauration d'un traitement par Invirase (saquinavir) chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Ces nouvelles recommandations ont été implémentées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Invirase®.

Résumé

- Des allongements dose-dépendants des intervalles QT et PR avaient déjà été observés chez des volontaires sains recevant Invirase® « boosté » par le ritonavir.
- Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral :
  - les prescripteurs doivent continuer à initier le traitement par Invirase® à dose réduite, soit 500 mg deux fois par jour pendant les sept premiers jours, avant de passer à la dose standard de 1000 mg deux fois par jour, en association avec ritonavir 100 mg deux fois par jour et d'autres agents antirétroviraux,
  - en plus d'un ECG avant l'instauration du traitement, **un ECG doit dorénavant être fait après environ 10 jours de traitement**, au moment où l'allongement de l'intervalle QTcF* atteint son maximum.
- Pour les patients en cours de traitement par Invirase®/Ritonavir (1000/100 mg deux fois par jour), les modalités de surveillance par ECG restent inchangées (voir ci-dessous la rubrique « informations complémentaires »).

Informations complémentaires

Un taux plasmatique élevé en saquinavir est associé à un risque d'allongement de l'espace QT potentiellement sévère. Il a été observé que l'exposition au saquinavir était plus élevée que prévu durant les premiers jours de traitement par saquinavir/ritonavir à la posologie de 1000/100 mg deux fois par jour. Par la suite, le taux plasmatique de saquinavir diminue, en réponse à l'induction progressive du Cytochrome P450 par ritonavir. En conséquence, il a été décidé que l'association saquinavir/ritonavir devait être débutée à posologie réduite de 500/100 mg deux fois par jour durant les sept premiers jours de traitement, comme décrit ci-dessous.

Auparavant, il était recommandé de réaliser un ECG après 3-4 jours de traitement par Invirase® « boosté », compte-tenu du fait que l'allongement de l'espace QT atteint son maximum à cette date, chez les patients recevant une dose de 1000/100 mg de saquinavir/ritonavir deux fois par jour.

Une nouvelle étude a montré que l'allongement maximal de l'espace QT avec le nouveau schéma posologique était atteint après 10 jours de traitement environ. En conséquence le délai pour la réalisation de l'ECG a été modifié.

* QTcF = intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la formule de Fredericia (QTcF=QT/RR).

Cette étude ouverte, réalisée chez 23 patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, a étudié sur deux semaines l'effet de la modification du schéma posologique sur l'intervalle QT, la pharmacocinétique, la charge virale et la tolérance. Les patients ont reçu les 7 premiers jours saquinavir/ritonavir 500/100 mg deux fois par jour associé à la prise de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), puis les 7 jours suivants, saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour associé à la prise de 2 INTI. Les résultats de cette étude ont montré que la variation maximale de l'intervalle QTcF* par rapport à la valeur initiale avant traitement survenait au 10ème jour de l'étude (voir tableau 1). L'exposition maximale par saquinavir (C_{max}) était également plus élevée au 10ème jour.

Tableau 1 : Résumé des paramètres ECG et pharmacocinétiques chez les patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement, débutant le nouveau schéma posologique d'Invirase®/ritonavir

Paramètre	Jour 3 500/100 mg (n=22)	Jour 4 500/100 mg (n=21)	Jour 7 500/100 mg (n=21)	Jour 10 1000/100 mg (n=21)	Jour 14 1000/100 mg (n=21)
Moyenne maximal $\Delta QTcF_{dense}$ ms (écart-type)	3,26 ± 7,01	0,52 ± 9,25	7,13 ± 7,36	**11,97 ± 11,55**	7,48 ± 8,46
Patients avec $\Delta QTcF_{dense} \geqslant 30$ ms (%) maximal	0	0	0	**2/21 (9%)**	0
C_{max} moyen (ng/ml) (CV %)	4030 (29,1)	2960 (40,2)	1960 (53,3)	**5300 (36,0)**	4860 (46,8)

Le résumé des caractéristiques du produit Invirase® a été mis à jour afin d'intégrer cette nouvelle recommandation dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

L'indication reste inchangée :
Invirase® est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 en association avec le ritonavir et d'autres agents antirétroviraux.

Informations supplémentaires

Pour toute question ou information supplémentaire concernant l'utilisation d'Invirase®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : **01.47.61.47.61**

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.
Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : **http://ansm.sante.fr**

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable

Dr Yannick Plétan
Directeur Médical

* QTcF = intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la formule de Fredericia (QTcF=QT/RR).