

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AIFA (AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO)**

Nuove raccomandazioni a livello europeo relative al trattamento combinato con didanosina (Videx[®], Bristol-Myers Squibb) e tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF, Viread[®], Gilead)

Gentile Dottoressa, caro Dottore

Come concordato con il comitato scientifico dell'Agenzia Europea dei Medicinali, "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) e con l'AIFA, Bristol Myers-Squibb e Gilead Sciences International Limited desiderano informarLa delle nuove raccomandazioni a livello europeo relative al trattamento combinato con didanosina e tenofovir DF.

- **Non è raccomandato il trattamento combinato con didanosina e tenofovir disoproxil fumarato, in particolare nei pazienti con alta carica virale e bassa conta di cellule CD4.**
- **Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente controllati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.**

Queste nuove raccomandazioni a livello europeo sono state elaborate in relazione ai problemi di efficacia e sicurezza di seguito descritti.

Efficacia:

Si è osservata un'alta percentuale di fallimenti virologici precoci e di comparsa di resistenze in alcuni studi clinici in cui didanosina e tenofovir DF sono stati somministrati in combinazione con un inibitore non-nucleosidico della transcriptasi inversa (NNRTI) in pazienti adulti con infezione da HIV, non precedentemente trattati (naive), con alta carica virale e bassa conta di cellule CD4¹⁻³ al basale.

Casi analoghi sono stati riferiti precedentemente nel corso di terapie con triplice combinazione costituita da didanosina e tenofovir DF ed un altro inibitore nucleosidico della transcriptasi inversa (NRTI)⁴.

Sebbene tali episodi si siano verificati in situazioni specifiche (cioè pazienti naive e co-somministrazioni con NRTI o NNRTI), non si può escludere che tali preoccupanti risultanze possano verificarsi in altri contesti (quali in

pazienti precedentemente trattati con antiretrovirali e/o in combinazione con inibitori delle proteasi).

Pertanto, la terapia combinata con didanosina e tenofovir DF non è raccomandata in nessun regime di trattamento antiretrovirale a meno che non si consideri strettamente necessaria.

Sicurezza:

Studi di farmacocinetica condotti separatamente hanno mostrato che il trattamento combinato con didanosina e tenofovir DF comporta un aumento del 40-60 % dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di comparsa di eventi avversi correlati alla didanosina. Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

I testi autorizzati a livello europeo del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Videx[®] (didanosina) e di Viread[®] (tenofovir DF) sono attualmente in corso di aggiornamento con queste nuove raccomandazioni. Le nuove informazioni che verranno incluse nei Paragrafi 4.4 (Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego) e 4.5 (Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione) sono riassunte nell'allegato alla presente lettera.

Riferimenti bibliografici:

- 1 Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Iniguez D, Ruiz I. Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* 10: 171-177, 2005.
- 2 Moyle G, Maitland D, Hand J, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B. Early virological failure in persons with viral loads >100000cps/ml and CD4 counts <200/mm³ receiving didanosine/tenofovir/efavirenz as initial therapy: 12 week results from a randomized comparative trial [poster]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 October 30-November 2; Washington, DC, USA. Poster H-566.
- 3 Leon A, Martinez E, Malloloas J, Laguno M, Blanco JL, Fumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 19(2): 213-215, 2005.
- 4 Jemsek J, Harper E, Hutcherson P. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment-naive, HIV-infected patients receiving a once-daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir

DF [oral presentation]. Presented at the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 February 8-11; San Francisco, California, USA. Oral Presentation 51.

Allegato

Sintesi delle nuove raccomandazioni relative al trattamento combinato con didanosina e tenofovir disoproxil fumarato che verranno incluse nei testi europei del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Videx e Viread:

RCP Paragrafo 4.4 (Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego):

Il trattamento combinato con tenofovir disoproxil fumarato e didanosina comporta un aumento del 40-60 % dell'esposizione sistemica alla didanosina, che può aumentare il rischio di eventi avversi correlati alla didanosina (vedere 4.5). Sono stati osservati rari casi di pancreatite e acidosi lattica, talvolta con esito fatale.

È stata testata una dose ridotta di didanosina (250 mg) per evitare la sovraesposizione alla didanosina in caso di trattamento combinato con tenofovir disoproxil fumarato, ma ciò è stato associato con l'osservazione di un'alta percentuale di fallimenti virologici e di emergenza di resistenze allo stadio iniziale con le numerose combinazioni testate. Per questo non è raccomandato il trattamento combinato con la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, in particolare nei pazienti con alta carica virale e bassa conta di cellule CD4. Se si giudica strettamente necessario utilizzare questa combinazione, i pazienti devono essere accuratamente controllati rispetto all'efficacia della terapia e per eventi avversi correlati alla didanosina.

RCP Paragrafo 4.5 (Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione):

Quando le capsule gastro-resistenti di didanosina sono state somministrate 2 ore prima di o in concomitanza con tenofovir disoproxil fumarato, l'AUC della didanosina è stata in media aumentata del 48% e 60% rispettivamente. L'aumento medio nella AUC di didanosina è stata 44% quando le compresse tampone sono state somministrate 1 ora prima di tenofovir. In entrambi i casi i parametri di farmacocinetica per tenofovir somministrato con un pasto leggero sono rimasti invariati. Non è raccomandato il trattamento combinato con tenofovir disoproxil fumarato e didanosina (vedere 4.4).