

N.º 026/CA

Data: 2005-03-03

Assunto: Informação importante relativa à eficácia e segurança da co-administração de tenofovir, disoproxil fumarato (TDF, Viread) e didanosina (ddI, Videx)

Para: Público e Profissionais de Saúde

Contacto no INFARMED: DGREE/ Departamento de Farmacovigilância

INFORMAÇÃO IMPORTANTE DE SEGURANÇA RELATIVA À CO-ADMINISTRAÇÃO DE TENOFOVIR, DISOPROXIL FUMARATO E DIDANOSINA

O Instituto da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), bem como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), tiveram conhecimento de novos dados de segurança relativo à falência terapêutica e aparecimento de casos de resistência após a co-administração de tenofovir, disoproxil fumarato (TDF, Viread¹) e didanosina (ddI, Videx²). Estes dados verificaram-se em vários estudos clínicos³⁻⁵, nos quais a didanosina e o tenofovir DF foram co-administrados com um inibidor da transcriptase reversa não nucleósido (ITRNN), em adultos infectados pelo VIH-1, sem tratamento prévio com anti-retrovirais e com valores basais de carga viral elevada e contagem de linfócitos CD4 baixa.

Casos semelhantes tinham sido previamente descritos aquando da terapêutica tripla com didanosina e tenofovir DF em associação com um outro inibidor da transcriptase reversa nucleósido (ITRN) e foram, de igual modo, objecto de recomendações pelo INFARMED em 28/10/03, veja-se em:

http://www.infarmed.pt/pt/alertas/seguranca/TDF_3TC_ddI_27.pdf.

A natureza exacta de qualquer interacção que induza a falha de resposta não é conhecida. Assim, não se pode excluir que estes mesmos dados possam ser

observados noutros contextos, tais como em doentes com tratamento prévio com anti-retrovirais e/ou em associação com inibidores da protease.

A co-administração com o tenofovir DF/didanosina, foi já considerada como um problema de segurança, devido à sobreexposição sistémica (40-60%) de didanosina, resultante desta interacção farmacocinética. Tal sobreexposição poderá aumentar o risco de ocorrência de acontecimentos adversos relacionados com a didanosina (ex. pancreatite e acidose láctica)

Baseando-se nestes novos dados de segurança, o INFARMED deseja realçar a seguinte informação:

- **A co-administração de didanosina e tenofovir disoproxil fumarato não é recomendada, seja qual for a associação da terapêutica antiretroviral, especialmente em doentes com carga viral elevada e contagem de linfócitos CD4 baixa.**
- **Têm sido descritos casos raros, ocasionalmente fatais, de pancreatite e acidose láctica associados à co-administração de tenofovir e didanosina.**
- **Se esta associação for considerada absolutamente necessária, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados no que se refere à eficácia e ocorrência de acontecimentos adversos relacionados com a didanosina.**

Os textos do Resumo das Características do Medicamento (RCM) Europeu de Videx[®] (didanosina) e Viread[®] (tenofovir DF) estão actualmente a ser actualizados com estas novas recomendações – Anexo II.

Para mais esclarecimentos contactar:

- Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde do INFARMED, através da Linha Verde do Medicamento: 800 222 444 ou por correio electrónico:
centro.informacao@infarmed.pt,

- Departamento de Farmacovigilância, através do telefone: 21-7987140 ou por correio electrónico:

farmacovigilancia@infarmed.pt

O Conselho de Administração,



(Rui Santos Ivo)

Anexo I

Referências:

- ¹ Em Fevereiro de 2002, foi concedida a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), através do procedimento centralizado, do medicamento Viread, que contém tenofovir, disoproxil fumarato. O titular da referida AIM é a Gilead Sciences International, Lda Viread está autorizado para uma administração uma vez ao dia.
- ² Em 05 de Maio de 1992, foi autorizada a introdução no mercado Francês, através do procedimento de Reconhecimento Mútuo e subsequentemente nos outros Estados Membros em 16 de Maio de 1997, do medicamento Videx, que contém didanosina. O titular da referida AIM é a Bristo-Myers Squibb.
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ Leon A, Martinez E, Malloloas J, Laguno M, Blanco JL, Fumarola T, Gatell JM. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* 19(2): 213-215, 2005.

Anexo II

Resumo das novas recomendações relativamente à co-administração de didanosina e tenofovir disoproxil fumarato que serão incluídas nos textos do Resumo das Características do Medicamento (RCM) Europeu de Videx e Viread:

Secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização):

A co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina, o que poderá aumentar o risco de acontecimentos adversos relacionados com a didanosina (ver 4.5). Têm sido descritos casos raros, ocasionalmente fatais, de pancreatite e acidose láctica.

No caso de co-administração da didanosina com o tenofovir disoproxil fumarato, uma dose reduzida (250 mg) de didanosina tem sido testada a fim de evitar uma sobreexposição à didanosina, no entanto casos de elevada percentagem de falência terapêutica e de emergência de resistência numa fase inicial, têm sido relatados com as várias associações testadas. Por este motivo, a co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada, especialmente em doentes com carga viral elevada e contagem de células CD4 baixa. Se esta associação for considerada absolutamente necessária, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados no que se refere à eficácia e ocorrência de acontecimentos adversos relacionados com a didanosina.

Secção 4.5 (Interações medicamentosas e outras formas de interação):

Quando a didanosina, em cápsulas gastro-resistentes, foi administrada duas horas antes ou concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato, a AUC da didanosina aumentou, em média, 48% e 60%, respectivamente. Quando se administraram comprimidos tamponados de didanosina 1 hora antes da administração de tenofovir, a AUC da didanosina aumentou, em média, 44%. Em ambos os casos os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir, administrado com uma refeição ligeira, mantiveram-se inalterados. A co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada (ver 4.4).