

**WAŻNE INFORMACJE DOTYCZĄCE RÓWNOCZESNEGO PODAWANIA  
PRODUKTÓW LECZNICZYCH VIDEX I VIREAD**

2 marca 2005

**Nowe zalecenia europejskie dotyczące równoczesnego podawania dydanozyny (Videx<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb) oraz fumaranu dizoproksylu tenofowiru (tenofowir DF), (Viread<sup>®</sup>, Gilead)**

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

Firmy: Bristol-Myers Squibb i Gilead Sciences International Limited niniejszym informują Państwa o nowych zaleceniach europejskich dotyczących równoczesnego podawania dydanozyny i tenofowiru DF, uzgodnionych z komitetem naukowym Europejskiej Agencji Leków, Komitetem d/s Leków Stosowanych u Ludzi (CHMP).

- **Nie zaleca się równoczesnego podawania dydanozyny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, zwłaszcza pacjentom z wysokim mianem wirusa i niskim mianem komórek CD4.**
- **Jeżeli równoczesne podawanie obu leków uzna się za absolutnie konieczne, należy uważnie obserwować pacjentów w celu ustalenia skuteczności leczenia oraz wykrycia działań niepożądanych mających związek z dydanozyną.**

Te nowe zalecenia europejskie przygotowano uwzględniając opisane poniżej zagadnienia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków.

*Zagadnienia dotyczące skuteczności:*

Podczas kilku badań klinicznych dotychczas nie leczonym przeciwretrowirusowo dorosłym zakażonym HIV-1, z wysokim początkowym mianem wirusa i niskim mianem komórek CD4, podawano dydanozynę i tenofowir DF równocześnie z nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI). U tych pacjentów zaobserwowano wysoki odsetek przypadków wczesnego niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej i wystąpienia oporności<sup>1-3</sup>. Wyniki te potwierdzają wcześniejsze podobne doniesienia z badań klinicznych prowadzonych z zastosowaniem trzech leków: dydanozyny, tenofowiru DF i innego nukleozydowego inhibitora odwrotnej transkryptazy (NRTI)<sup>4</sup>.

Mimo, że zgłoszenia te dotyczyły określonych sytuacji (tj. pacjentów dotychczas nie leczonych przeciwretrowirusowo oraz podawania obu leków równocześnie z NRTI lub NNRTI), nie można wykluczyć, że takie niepokojące wyniki można będzie też obserwować w innych przypadkach (np. u pacjentów uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi i (lub) podczas podawania w skojarzeniu z inhibitorami proteazy).

Z tego powodu nie zaleca się równoczesnego podawania dydanozyny i tenofowiru DF w żadnym schemacie leczenia przeciwretrowirusowego, chyba że uzna się to za absolutnie konieczne.

*Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania:*

Oddzielne badania farmakokinetyczne wykazały, że równoczesne podawanie dydanozyny i tenofowiru DF powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych mających związek z dydanozyną. Zgłaszano rzadkie, czasem kończące się zgonem, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej.

Europejskie Charakterystyki Produktów Leczniczych (SmPC) Videx® (dydanozyna) oraz Viread® (tenofowir DF) są obecnie uaktualniane o te nowe zalecenia. W załączniku do tego listu podsumowano nowe informacje, które będą włączone do punktów 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) i 4.5 (Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Firmom Bristol-Myers Squibb i Gilead zależy na dostarczeniu Pani (Panu) aktualnych informacji o produktach stosowanych w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV. Może nam Pani (Pan) pomóc kontrolując bezpieczeństwo naszych produktów i zgłaszając działania niepożądane, które powinny być przesyłane do wymienionych poniżej miejscowych przedstawicieli lub do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Wydział Monitorowania Działań Niepożądanych.

W celu uzyskania dalszych informacji prosimy się skontaktować z:

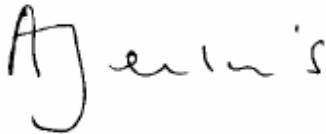
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.  
Al. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
Tel. (022) 579 66 66

Medagro International Sp. z o.o.  
ul. Podleśna 83  
Łazy k. Warszawy  
Tel. (022) 70 28 200

Bibliografia:

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> 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 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004 February 8-11; San Francisco, California, USA. Oral Presentation 51.

Z poważaniem,



Annalisa Jenkins MBBS, MRCP  
Vice-President, Medical Affairs Europe  
Bristol-Myers Squibb Company



Esther Aznar, MD  
Senior Director, Medical Affairs Europe  
Gilead Sciences International Limited

Zał.

## Załącznik

### **Podsumowanie nowych zaleceń dotyczących równoczesnego podawania dydanozyny i fumaranu dizoproksylu tenofowiru, które będą włączone do Europejskiej Charakterystyki Produktu Leczniczego (SmPC) dla preparatów Videx® i Viread®:**

SmPC, punkt 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania):

Równoczesne podawanie fumaranu dizoproksylu tenofowiru oraz dydanozyny powoduje zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na dydanozynę o 40-60%, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych mających związek z dydanozyną (patrz 4.5). Zgłaszano rzadkie, czasem kończące się zgonem, przypadki zapalenia trzustki oraz kwasicy mleczanowej.

Aby uniknąć nadmiernej ekspozycji na dydanozynę, badano wpływ równoczesnego podawania zmniejszonej dawki dydanozyny (250 mg) z fumaranem dizoproksylu tenofowiru. Takie połączenie wiązało się jednak z wysokim odsetkiem przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz wystąpieniem oporności na wczesnym etapie terapii podczas badań nad kilkoma kombinacjami. Dlatego też nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny, zwłaszcza pacjentom z wysokim mianem wirusa i niskim mianem komórek CD4. Jeżeli powyższą kombinację uzna się za absolutnie konieczną, należy uważnie obserwować pacjentów w celu ustalenia skuteczności leczenia oraz wykrycia działań niepożądanych mających związek z dydanozyną.

SmPC, punkt 4.5 (Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji):

Gdy na 2 godziny przed podaniem fumaranu dizoproksylu tenofowiru lub równoległe z nim podawano kapsułki dojelitowe dydanozyny, to wartość AUC dydanozyny zwiększyła się odpowiednio o 48% i 60%. Gdy tabletki buforowane podawano na 1 godzinę przed podaniem tenofowiru, średni wzrost AUC dydanozyny wynosił 44%. W obu przypadkach parametry farmakokinetyczne tenofowiru przyjętego z lekkim posiłkiem pozostały niezmienione. Nie zaleca się równoczesnego podawania fumaranu dizoproksylu tenofowiru i dydanozyny (patrz 4.4).