

**BELANGRIJKE INFORMATIE MET BETREKKING TOT DE GELIJKTIJDIGE
TOEDIENING VAN VIDEX EN VIREAD**

02 maart 2005

Nieuwe Europese aanbevelingen betreffende de gelijktijdige toediening van didanosine (Videx®, Bristol-Myers Squibb) en tenofovirdisoproxilfumaraat (tenofovir DF, Viread®, Gilead)

Geachte dames en heren,

Na overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) willen Bristol-Myers Squibb en Gilead Sciences International Limited u informeren over nieuwe Europese aanbevelingen betreffende de gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovir DF.

- **Gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovirdisoproxilfumaraat wordt niet aanbevolen, met name niet bij patiënten met een hoge virusbelasting en lage CD4-cel-tellingen.**
- **Als gelijktijdige toediening van deze combinatie absoluut noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten nauwgezet worden gecontroleerd op werkzaamheid en op didanosine-gerelateerde bijwerkingen.**

Deze nieuwe Europese aanbevelingen zijn tot stand gekomen naar aanleiding van de volgende zaken met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid.

Werkzaamheid:

Een hoog percentage vroegtijdig virologisch falen en een eveneens hoog percentage vroegtijdige ontwikkeling van resistentie werden waargenomen in verscheidene klinische studies. In deze klinische studies werden didanosine en tenofovir DF gelijktijdig toegediend in combinatie met een niet-nucleoside reverse transcriptase-remmer (NNRTI) bij nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde, met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen met een hoge uitgangswaarde voor virusbelastingen en lage CD4-cel-tellingen¹⁻³. Al eerder waren vergelijkbare bevindingen gemeld bij gelijktijdig gebruik van drie middelen: didanosine en tenofovir DF met een andere nucleoside reverse transcriptase-remmer (NRTI)⁴.

Hoewel al deze meldingen betrekking hadden op specifieke situaties (dat wil zeggen nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde patiënten en gelijktijdige toediening van NRTI of NNRTI). Maar het kan niet worden uitgesloten dat dergelijke verontrustende bevindingen ook in een andere context zouden kunnen worden

waargenomen (zoals bij patiënten die reeds eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld en/of in combinatie met proteaseremmers).

Om die reden wordt gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovir DF voor geen enkel antiretroviraal behandelingsregime aanbevolen tenzij dit als absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Veiligheid:

Afzonderlijke farmacokinetische onderzoeken toonden aan dat gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovir DF resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine, waardoor het risico van didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt. Zeldzame gevallen van pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, zijn gemeld.

De Europese product informatie (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) van Videx® (didanosine) en die van Viread® (tenofovir DF) worden momenteel aan deze nieuwe aanbevelingen aangepast. De nieuwe informatie die in de rubrieken 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.5 (Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) wordt opgenomen, is in de bijlage van deze brief samengevat.

Bristol-Myers Squibb en Gilead zullen zich blijven inspannen om u actuele productinformatie te verstrekken voor de begeleiding van uw met HIV geïnfecteerde patiënten. U kunt ons helpen de veiligheid van onze producten te bewaken door ons over bijwerkingen te informeren. Stuur deze s.v.p. naar de hieronder vermelde lokale vertegenwoordigers of naar het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (<http://www.lareb.nl>), of via de bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas).

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met:

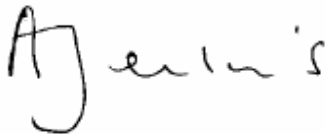
Anne Mieke Been, Medical Advisor
Bristol-Myers Squibb B.V.
Vijzelmolenlaan 9
3447 GX WOERDEN
Tel: 0348 - 574251

UCB Pharma B.V.
Lage Mosten 33
4822 NK BREDA
Tel: 076 - 5731140

Literatuur:

- 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.

Hoogachtend,



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

Bijlage

Bijlage

Samenvatting van de nieuwe aanbevelingen betreffende de gelijktijdige toediening van didanosine en tenofovirdisoproxilfumaraat die worden opgenomen in de Europese Samenvatting van de productkenmerken (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) voor Videx® en Viread®:

SmPC rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik):

Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine resulteert in een stijging van 40-60% van de systemische blootstelling aan didanosine, waardoor het risico op didanosine-gerelateerde bijwerkingen mogelijk toeneemt (zie 4.5). Zeldzame gevallen van pancreatitis en lactaatacidose, soms met fatale gevolgen, zijn gemeld.

Er is een lagere dosis didanosine (250 mg) getest om overmatige blootstelling aan didanosine te vermijden in geval van gelijktijdige toediening met tenofovirdisoproxilfumaraat, maar dit is binnen verschillende geteste combinaties gepaard gegaan met meldingen van een hoog percentage virologisch falen en de ontwikkeling van resistentie, beide in een vroeg stadium. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine wordt daarom niet aanbevolen, met name niet bij patiënten met een hoge virusbelasting en een lage CD4-celtelling. Als deze combinatie als absoluut noodzakelijk wordt beoordeeld, moeten patiënten nauwgezet worden gecontroleerd op werkzaamheid en op didanosine-gerelateerde bijwerkingen.

SmPC rubriek 4.5 (Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie):

Wanneer didanosine maagsapresistente capsules 2 uur vóór, of samen met tenofovirdisoproxilfumaraat werden toegediend, steeg de AUC voor didanosine gemiddeld met respectievelijk 48% en 60%. De gemiddelde verhoging van de AUC van didanosine was 44% wanneer didanosine gebufferde tabletten 1 uur vóór tenofovir werden toegediend. In beide gevallen waren de farmacokinetische parameters van tenofovir, ingenomen met een lichte maaltijd, onveranderd. Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat en didanosine wordt niet aanbevolen (zie 4.4).