

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2005/06
2 de marzo de 2005

NOTA INFORMATIVA

ADMINISTRACIÓN DE DIDANOSINA Y TENOFOVIR: NUEVOS DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DESACONSEJAN SU USO CONCOMITANTE

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en coordinación con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de eficacia y seguridad relacionados con la administración concomitante de didanosina (Videx®) y tenofovir disoproxil fumarato (Viread®).

En varios estudios clínicos¹⁻³, en los que se administraron de forma conjunta didanosina y tenofovir DF, junto con un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, se observó falta de eficacia virológica y la aparición de resistencias cuando se administró esta combinación en pacientes adultos infectados por el virus VIH-1 con elevada carga viral basal y un bajo recuento de células CD4, que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral (pacientes *naive*).

Ya se habían notificado previamente hallazgos similares, cuando didanosina y tenofovir DF se asociaron a un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido⁴ (ver nota informativa de la AEMPS de 2003/10).

No se puede descartar que resultados similares puedan presentarse en otras situaciones, por ejemplo en pacientes tratados previamente, así como en pacientes tratados con didanosina y tenofovir DF en combinación con un inhibidor de proteasa.

Por otra parte, diferentes estudios farmacocinéticos han demostrado que la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF produce un incremento de la exposición sistémica a didanosina de un 40-60%, lo cual puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. En este sentido, se han notificado raramente casos de pancreatitis y de acidosis láctica, en ocasiones con resultado de muerte.

Como consecuencia de todos estos datos, se han elaborado las siguientes recomendaciones sobre la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF:

- **No se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato, especialmente en pacientes con carga viral alta y recuento bajo de células CD4.**
- **Si esta combinación se considera estrictamente necesaria, los pacientes deben de ser vigilados cuidadosamente para evaluar la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.**

Se está procediendo a actualizar la ficha técnica de Videx® y Viread® para incorporar esta nueva información. Se adjunta a esta nota informativa el nuevo texto de las fichas técnicas (ver Anexo NI 2005/06).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (puede consultarse el directorio en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>).

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



Fdo: Emilio Vargas Castrillón

-
- Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, Knobel H, Polo C, Ifigüez 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, Mallolas 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
 - 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.



Anexo NI 2005/06

Resumen de las nuevas recomendaciones sobre la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato que serán incluidas en la Ficha Técnica de Videx[®] y Viread[®]:

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce un aumento en la exposición sistémica a didanosina de un 40%-60%, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver 4.5). Se han notificado raramente casos de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de ellos fatales.

La administración de una dosis reducida de didanosina (250 mg) para evitar la sobreexposición a didanosina en caso de coadministración con tenofovir disoproxil fumarato, se ha asociado con un porcentaje elevado de fracaso virológico y de aparición de resistencia en fases tempranas con varias de las combinaciones analizadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, sobre todo en pacientes con carga viral elevada y recuento bajo de leucocitos CD4. En el caso de que esta combinación se considerase estrictamente necesaria, deberá someterse a los pacientes a vigilancia estrecha para hacer un seguimiento de la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administraron cápsulas gastroresistentes de didanosina dos horas antes o a la vez que tenofovir disoproxil fumarato, el AUC de didanosina aumentó, por término medio, en un 48% y 60% respectivamente. La media de aumento del AUC de didanosina fue de un 44% cuando se administraron comprimidos tamponados una hora antes de la toma de tenofovir. En ambos casos, los parámetros farmacocinéticos de tenofovir administrado con una comida ligera no cambiaron. No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina (ver 4.4).