

<p style="text-align: center;">INFORMATION IMPORTANTE CONCERNANT L'ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE VIDEX ET DE VIREAD</p>

Le 2 mars 2005,

Nouvelles recommandations européennes concernant l'administration concomitante de la didanosine (Videx®, Bristol-Myers Squibb) et du ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF, Viread®, Gilead)

Cher confrère,

En accord avec le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), Bristol-Myers Squibb et Gilead Sciences International Ltd souhaitent vous informer des nouvelles recommandations européennes concernant l'administration concomitante de la didanosine et du ténofovir DF.

- **L'administration concomitante de la didanosine et du ténofovir DF n'est pas recommandée, en particulier chez les patients présentant une charge virale élevée et un taux de CD4 bas.**
- **Si cette association est estimée absolument nécessaire, les patients devront être attentivement surveillés quant à l'efficacité et à l'apparition d'effets indésirables liés à la didanosine.**

Ces nouvelles recommandations européennes ont été émises au vu des données d'efficacité et de tolérance exposées ci-dessous :

Efficacité

Un taux élevé d'échecs virologiques précoces et d'émergence de résistance a été observé dans plusieurs études cliniques lors de l'association de la didanosine et du ténofovir DF à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement anti-rétroviral et présentant à l'inclusion une charge virale élevée et un taux de CD4 bas¹⁻³. Des résultats similaires avaient précédemment été rapportés au cours de trithérapies comportant la didanosine, le ténofovir DF et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI)⁴.

Bien que l'ensemble de ces cas ait été rapporté dans un contexte spécifique (chez des patients naïfs de traitement anti-rétroviral et en association avec un INTI ou un INNTI), on ne peut exclure que de tels résultats puissent être observés dans d'autres situations

(comme chez des patients prétraités et/ou en cas d'association avec des inhibiteurs de protéase).

Par conséquent, à moins qu'elle ne soit jugée absolument nécessaire, l'administration concomitante de la didanosine et du ténofovir DF n'est pas recommandée quel que soit le schéma anti-rétroviral envisagé.

Tolérance

Des études distinctes de pharmacocinétique ont montré que l'administration concomitante de la didanosine et du ténofovir DF entraîne une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque de survenue d'effets indésirables liés à la didanosine. De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Européen de Videx® (didanosine) et Viread® (ténofovir DF) sont en cours de modification pour intégrer ces nouvelles recommandations. Les rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et 4.5 (Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction) vont être modifiées comme précisé en annexe de ce courrier.

Bristol Myers-Squibb et Gilead continueront à vous fournir des informations actualisées concernant leurs produits utilisés dans la prise en charge thérapeutique de l'infection par le VIH.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Pour plus d'information, merci de contacter :

Bristol-Myers Squibb
3, rue Joseph Monier – BP325
92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél : 0810 410 500

Gilead Sciences
100, avenue de Suffren
75015 Paris
Tél. : 01 .42 73.70.70

Références:

- 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 >100000 cps/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. Présentation orale 51.

Veillez agréer, cher confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

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

Voir Annexe ci- jointe

Annexe

Nouvelles recommandations concernant l'administration concomitante de la didanosine et du ténofovir disoproxil fumarate qui seront reprises dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) Européen de Videx et Viread

Rubrique 4.4 du RCP : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'administration concomitante du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine a entraîné une augmentation de 40 à 60% de l'exposition systémique de la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine (cf. 4.5). De rares cas de pancréatite et d'acidose lactique, parfois fatals, ont été rapportés.

Une réduction de la dose de didanosine (250 mg) a été testée afin d'éviter la surexposition à la didanosine en cas de co-administration avec le fumarate de ténofovir disoproxil, mais celle-ci a été associée à de nombreux cas d'échec virologique et à l'émergence de résistance à un stade précoce pour plusieurs des associations antirétrovirales testées. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine n'est donc pas recommandée, particulièrement chez les patients présentant une charge virale élevée et un faible taux de CD4. Si l'association est estimée absolument nécessaire, les patients devront être attentivement surveillés quant à l'efficacité et à l'apparition d'effets indésirables liés à la didanosine.

Rubrique 4.5 du RCP : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Lors de l'administration de gélules gastro-résistantes de didanosine, 2 heures avant ou simultanément à l'administration de fumarate de ténofovir disoproxil, l'ASC de la didanosine a augmenté en moyenne de, respectivement, 48% et 60%. L'ASC de la didanosine a augmenté de 44% en moyenne lorsque des comprimés tamponnés ont été administrés 1 heure avant le ténofovir. Dans ces 2 cas, les paramètres pharmacocinétiques du ténofovir, administré avec un repas léger, n'ont pas été modifiés. La co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil et de la didanosine n'est pas recommandée (Cf. 4.4).