

N.º 017/CA
Data: 27/10/03

Assunto: INFORMAÇÃO DE SEGURANÇA - Elevada taxa de falência terapêutica em doentes com infecção pelo VIH tratados uma única vez ao dia com uma associação tripla de análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, contendo didanosina, lamivudina e tenofovir.

Para: Profissionais de Saúde e Público

Contacto no INFARMED: DGREE/ Departamento de Farmacovigilância

Elevada taxa de falência terapêutica em doentes com infecção pelo VIH tratados uma única vez ao dia com uma associação tripla de análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, contendo didanosina, lamivudina e tenofovir

O INFARMED, em colaboração com o Comité de Especialidades Farmacêuticas de Medicamentos de Uso Humano (CPMP) da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), deseja chamar a atenção para uma informação de segurança divulgada pelo CPMP, após verificar uma elevada taxa de falência terapêutica precoce e o aparecimento de mutações de resistência aos análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (ITRN), as quais foram observadas num ensaio clínico.

O ensaio, divulgado por Jemsek *et al*, é um estudo piloto de 24 semanas de duração, desenhado para avaliar a segurança e a eficácia de um regime triplo de ITRN, administrados uma vez por dia, contendo 300 mg de tenofovir (Viread^{®1}), 300 mg de lamivudina (Epivir^{®2}) e 250 mg de didanosina (Videx^{®3} EC), em doentes infectados com VIH sem tratamento anti-retroviral prévio.

¹ Em 05 de Fevereiro de 2002, a Comissão Europeia emitiu a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) da União Europeia do medicamento Viread, que contém a substância activa tenofovir disoproxil fumarato. O titular desta AIM é a Gilead Sciences International Lda.

Viread está autorizado para uma administração diária.

² Em 08 de Agosto de 1996 a Comissão Europeia emitiu a AIM da União Europeia do medicamento Epivir, que contém a substância activa lamivudina. O titular desta AIM é a GlaxoSmithKline.

Epivir está autorizado para uma a duas administrações diárias.

Neste estudo observou-se uma elevada taxa de falência terapêutica (91%), considerando-se falta de resposta virológica quando às 12 semanas de tratamento não se obtém uma redução de 2 log₁₀ dos valores basais de ARN viral no plasma. Não é conhecida a natureza exacta de qualquer interacção que induza à falha de resposta, verificada neste ensaio.

Como resultado desta elevada percentagem de falência precoce, o estudo foi interrompido. No entanto, foi solicitada uma revisão mais detalhada do ensaio e aguardam-se novos dados de estudos que estejam a decorrer e que sejam considerados pertinentes.

Assim, como medida de precaução e até que haja novos dados sobre a natureza destas interacções, o INFARMED, em colaboração com a EMEA, deseja realçar a seguinte informação para:

Médicos prescritores:

- **Em particular num regime de administração de toma única, o tenofovir em associação com a didanosina e a lamivudina não deve ser utilizado quando se considera um novo regime de tratamento** para doentes com infecção pelo VIH sem experiência terapêutica prévia ou em doentes com outros tratamentos anti-retrovirais.
- Qualquer **doente actualmente controlado com esta associação tripla deve ser rigorosamente monitorizado** com um teste sensível à variação da carga viral (limite de quantificação < a 50 cópias/ml) e deve considerar-se a alteração do tratamento à primeira detecção de aumento da carga viral.

Doentes:

- Se está a fazer actualmente, ou se está prestes a iniciar, um tratamento antiretroviral que inclua a didanosina (Videx® EC) e lamivudina (Epivir®) em associação com o tenofovir (Viread®), em toma única, deverá contactar seu médico logo que possível.

³ O medicamento Videx, que contém a substância activa didanosina, foi autorizado em França em 05 de Maio de 1992 e subsequentemente nos outros Estados Membros Envolvidos, através do procedimento de Reconhecimento Mútuo após 16 de Maio de 1997. O titular desta AIM é a Bristol Meyers Squibb.

Recomendações semelhantes foram efectuadas e comunicadas através de carta aos profissionais de saúde, pela GlaxoSmithKline em Julho de 2003, relativamente a uma associação tripla diferente contendo abacavir/lamivudina/tenofovir, num regime em investigação administrado, uma vez ao dia, a doentes adultos infectados com VIH e sem tratamento anti-retroviral anterior (Gallant JE, *et al.*⁴, 2003; Farthing *et al.*⁵, 2003).

O INFARMED em colaboração com a EMEA, continuará a monitorizar o perfil de segurança desta terapêutica de associação tripla e divulgará, atempadamente, a informação relativa a novos dados.

Para qualquer esclarecimento adicional deverá contactar o seu médico, podendo ainda ser obtidos outros esclarecimentos junto de:

- 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,
- Direcção da Gestão do Risco e de Estudos Epidemiológicos, através do telefone: 21-7987140 ou por correio electrónico: farmacovigilancia@infarmed.pt
- Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos – EMEA:
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2019403en.pdf> - GSK
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf> - Gilead

O Conselho de Administração


António Faria Vaz
Vice - Presidente do
Conselho de Administração

⁴ **Gallant JE**, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis (oral presentation # H-1722a). Presented at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.

⁵ **Farthing C**, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC), and tenofovir DF (TDF) in treatment naïve HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2nd International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.