

Informace o výsledcích použití abakaviru a didanosinu ve studii D:A:D

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnosti GlaxoSmithKline a Bristol-Myers Squibb ve shodě s Evropskou lékovou agenturou EMEA a státními regulačními úřady Vám poskytují nové informace o bezpečnosti léčivých látek:

- abakavir sulfát – obsažený v léčivých přípravcích¹ (tablety a perorální roztok ZIAGEN; tablety KIVEXA; tablety TRIZIVIR), a
- didanosin – obsažený v léčivých přípravcích² (tablety, prášek pro přípravu perorálního roztoku a enterosolventní tvrdé tobolky VIDEX)

Studie D:A:D (Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs Study) je probíhající prospektivní observační studie, kde v 11 statistických souborech v Evropě, USA a Austrálii jsou sledováni pacienti nakažení virem HIV, z hlediska údajů o nežádoucích účincích léků proti HIV. Studie byla zahájena v roce 1999 a jejím hlavním cílem je stanovit četnost infarktů myokardu u pacientů s HIV, kteří užívají kombinovanou antiretrovirovou léčbu.

Poslední analýza (viz Reference 2) ze studie D:A:D zahrnovala 33 347 pacientů, z nichž 517 prodělalo první infarkt myokardu - z těchto 517 pacientů užívalo 192 abakavir a 124 didanosin v období 6 měsíců před infarktem myokardu:

- Relativní riziko infarktu myokardu spojené s užíváním abakaviru (v období předchozích 6 měsíců nebo v současnosti) zjištěné v analýze bylo 1,9 (95% interval spolehlivosti (CI), 1,47-2,45; p=0,0001). Absolutní míra výskytu infarktů myokardu byla 6,1/1000 pacient roků expozice u pacientů, kteří v poslední době užívali abakavir.
- Relativní riziko infarktu myokardu spojené s užíváním didanosinu (v období předchozích 6 měsíců nebo v současnosti) zjištěné v analýze bylo 1,49 (95% CI, 1,14-1,95; p=0,003). Absolutní míra výskytu infarktů myokardu byla 4,5/1000 pacient roků expozice u pacientů, kteří v poslední době užívali didanosin.

¹ Ziagen, Kivexa a Trizivir jsou registrovány Evropskou komisí po přijetí vědeckého stanoviska výboru CHMP (Committee for Human Medicines for Human Use) lékové agentury EMEA (proces centralizované registrace).

² Videx byl registrován regulačními úřady v členských státech (proces národní registrace).

Významné zvýšení rizika infarktu myokardu nebylo zaznamenáno u pacientů, kteří přestali tyto léky užívat před více než 6 měsíci, což naznačuje, že riziko infarktu myokardu je reverzibilní.

Další informace týkající se bezpečnosti

Žádný biologický mechanismus spojující léčbu abakavirem nebo didanosinem s infarktem myokardu dosud nebyl objeven.

Předchozí srovnávací klinická hodnocení sponzorovaná firmou GSK (léčivé přípravky obsahující abakavir sulfát) a firmou BMS (léčivé přípravky obsahující didanosin) neprokázaly zvýšené riziko infarktu myokardu ani u jednoho z těchto léčiv:

- V souhrnné analýze 54 klinických hodnocení, v nichž byli pacienti léčeni abakavirem, nebylo pozorováno žádné vyšší riziko infarktu myokardu spojené s užíváním abakaviru. Analýza zahrnovala 12 498 pacientů roků pozorování (9 639 subjektů užívalo kombinovanou antiretrovirovou léčbu s abakavirem a 5 044 subjektů užívalo kombinovanou antiretrovirovou léčbu bez abakaviru), přičemž zjištěné relativní riziko infarktu myokardu bylo 0,9 (95% CI, 0,40-1,86; p=0,7) u pacientů, kteří měli antiretrovirovou léčbu s abakavirem (míra výskytu infarktu myokardu: 2,0/1000 pacientů roků expozice) oproti pacientům s léčbou bez abakaviru (míra výskytu infarktu myokardu: 2,4/1000 pacientů roků expozice).
- V souhrnné analýze 7 klinických hodnocení, v nichž byli pacienti léčeni didanosinem (téměř 1 500 pacientů, 1 286 pacientů roků expozice), nebylo pozorováno žádné vyšší riziko infarktu myokardu spojené s užíváním didanosinu.

Po přezkoumání všech v současnosti dostupných údajů se léková agentura EMEA³ a státní regulační úřady⁴ shodly na tom, že v současné době nelze vyvodit konečný závěr ohledně možné spojitosti mezi užíváním abakaviru nebo didanosinu a rizikem infarktu myokardu. Léková agentura EMEA a státní regulační úřady tedy rozhodly, že nyní není nutno provádět změny v produktových informacích.

³ Léková agentura EMEA přezkoumala relevantní informace o centralizovaně registrovaných výrobcích: Ziagen, Kivexa a Trizivir.

⁴ Regulační úřady v členských státech přezkoumaly relevantní informace o výrobku Videx schváleném na národních úrovních.

Celá záležitost bude nadále důkladně sledována. Další informace ohledně možné souvislosti mezi nukleosidovými analogy a rizikem infarktu myokardu z dalších probíhajících observačních studií jsou očekávány v druhé polovině tohoto roku. Léková agentura EMEA vyžádala relevantní informace od zkoušejících podílejících se na provádění těchto klinických studií.

Doporučení pro zdravotnické pracovníky

Předepisující lékaři musí mít na zřeteli minimalizaci nebo zvládnutí všech rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, které lze ovlivnit, jako kouření, vysoký krevní tlak, hyperlipidémie nebo cukrovka.

Výzva k hlášení podezření na nežádoucí účinky

Žádáme lékaře o hlášení podezření na nežádoucí účinky a reakce, případy předávkování, těhotenství během užívání přípravku, neočekávané přínosy léčby.

S hlášením nežádoucích účinků a reakcí na abakavir se obračete se na MUDr. Vlastu Trojanovou vlasta.v.trojanova@gsk.com ze společnosti GlaxoSmithKline. Potřebujete-li další odborné informace týkající se abakaviru, obračete se prosím na MUDr. Marcela Zahradníka marcel.m.zahradnik@gsk.com ze společnosti GlaxoSmithKline.

S odbornými dotazy, které se týkají didanosinu, se v případě potřeby obračete se na MUDr. Petra Cypro petr.cypro@bms.com, s hlášením nežádoucích účinků se obračete na MUDr. Karla Tichého karel.tichy@bms.com ze společnosti Bristol-Myers Squibb.

Hlášení nežádoucích účinků se posílají na SÚKL, na formuláři Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva, formulář je ke stažení na www.sukl.cz na webu SÚKL. Adresa pro zaslání: Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, nebo faxem na číslo 272185816.

MUDr. Veronika Bártová
Medical Director
GlaxoSmithKline, s.r.o
Na Pankráci 17/1685
140 21 Praha 4

MUDr. Petr Cypro
Medical Director
Bristol-Myers Squibb spol.s.r.o
Olivova 4/2096
110 00 Praha 1

V Praze 22. 4. 2008

Komunikace informací

Poslední analýza studie D:A:D byla zveřejněna na posteru na 15. Konferenci o retrovirech a oportunních infekcích (CROI) v Bostonu [Reference 1. Sabin et al, 2008], a byla publikována v časopise Lancet [D:A:D studijní skupina].

Literatura: REFERENCE

1. **Sabin C, Worm S, Weber R et al.** Do Thymidine Analogues, Abacavir, Didanosine and Lamivudine Contribute to the Risk of Myocardial Infarction? The D:A:D Study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 3-6, 2008, Abstract 957c.
2. **D:A:D Study Group.** Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; published online April 2. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60423-7.