

**Nuove informazioni sui risultati riguardanti abacavir e didanosina
provenienti dallo studio D:A:D**

aprile 2008

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

GlaxoSmithKline (GSK) e Bristol-Myers Squibb (BMS), in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano metterLa al corrente di nuove informazioni di sicurezza riguardanti:

- medicinali contenenti abacavir solfato¹ (ZIAGEN Compresse e Soluzione orale; KIVEXA Compresse; TRIZIVIR Compresse);
- medicinali contenenti didanosina² (VIDEX Compresse, Polvere per soluzione orale e Capsule gastroresistenti).

Lo studio D:A:D (Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs Study) è uno studio osservazionale prospettico, ancora in corso, che segue i pazienti HIV inclusi in 11 coorti in Europa, USA e Australia. Tale studio è iniziato nel 1999 con l'obiettivo principale di quantificare l'incidenza di infarto del miocardio nei pazienti HIV trattati con terapia antiretrovirale di combinazione.

La più recente analisi (vedi riferimenti bibliografici) dei dati di questo studio comprendeva 33.347 pazienti, dei quali 517 hanno sviluppato per la prima volta un infarto del miocardio. Di questi 517 pazienti, 192 avevano assunto abacavir e 124 avevano assunto didanosina nei sei mesi precedenti l'infarto del miocardio:

- Il rischio relativo di infarto del miocardio associato al recente impiego di abacavir (entro i sei mesi precedenti o in corso) è stato 1,9 (intervallo di confidenza (IC) del 95%, 1,47-2,45; $p=0,0001$). Il tasso assoluto di infarto del miocardio è stato 6,1/1000 anni-paziente di esposizione per quelli recentemente esposti ad abacavir
- Il rischio relativo di infarto del miocardio associato al recente impiego di didanosina (entro i sei mesi precedenti o in corso) è stato 1,49 (95% IC, 1,14-1,95; $p=0,003$). Il tasso assoluto di infarto del miocardio è stato 4,5/1000 anni-paziente di esposizione per quelli recentemente esposti a didanosina.
- Non si è osservato alcun aumento significativo del rischio di infarto del miocardio nei pazienti che avevano sospeso l'assunzione di questi medicinali da più di sei mesi, suggerendo che il rischio di infarto del miocardio è reversibile.

¹Ziagen Kivexa e Trizivir sono stati autorizzati dalla Commissione Europea dopo l'emissione dell'Opinion da parte del Comitato per i Medicinali per uso Umano CHMP (procedura di autorizzazione centralizzata)

²Videx è stato autorizzato dalle autorità regolatorie degli Stati membri (procedura di autorizzazione nazionale o di mutuo riconoscimento)

Ulteriori informazioni su aspetti di sicurezza

Non è stato identificato alcun meccanismo biologico che correla il trattamento con abacavir o didanosina con l'infarto del miocardio.

Precedenti studi clinici di confronto sponsorizzati da GSK (medicinali contenenti abacavir solfato) e da BMS (medicinali contenenti didanosina) non hanno mostrato un aumento del rischio di infarto del miocardio con l'uno o l'altro di questi medicinali:

- In un'analisi aggregata di 54 studi clinici riguardanti abacavir, non è stato osservato alcun aumento di rischio di infarto del miocardio con l'impiego di abacavir. Questa analisi ha incluso 12.498 anni-paziente di osservazione (9.639 soggetti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione contenente abacavir, 5.044 soggetti trattati con terapia antiretrovirale di combinazione non contenente abacavir) e ha mostrato un rischio relativo di infarto del miocardio dello 0,9 (95% IC, 0,40-1,86; $p=0,7$) per i pazienti trattati con regimi antiretrovirali contenenti abacavir (tasso di infarto del miocardio: 2,0/1000 anni-paziente di esposizione) rispetto a pazienti trattati con regimi non contenenti abacavir (tasso di infarto del miocardio: 2,4/1000 anni-paziente di esposizione).
- In un'analisi aggregata di 7 studi clinici riguardanti didanosina (circa 1.500 pazienti, 1.286 anni-paziente di esposizione), non è stato osservato alcun aumento di rischio di infarto del miocardio con l'impiego di didanosina.

Dopo l'analisi di tutti i dati attualmente disponibili, l'EMA³ e le autorità nazionali competenti⁴ hanno considerato che al momento non può essere tratta alcuna conclusione definitiva sulla potenziale associazione tra l'impiego di abacavir o didanosina e il rischio di infarto del miocardio. L'EMA e le autorità nazionali competenti hanno pertanto deciso che al momento non è ritenuta necessaria alcuna modifica al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Tale questione continuerà ad essere mantenuta sotto stretta sorveglianza. Ulteriori informazioni sulla potenziale correlazione tra analoghi nucleosidici e rischio di infarto miocardico sono attese nel corso dell'anno da altri studi osservazionali in corso. L'EMA ha richiesto agli sperimentatori responsabili di questi studi le informazioni più rilevanti.

³L'EMA ha esaminato le relative informazioni sui prodotti autorizzati con procedura centralizzata: Ziagen, Kivexa e Trizivir.

⁴Le autorità regolatorie negli stati membri hanno esaminato le relative informazioni sul prodotto autorizzato con procedura nazionale o di mutuo riconoscimento Videx)

Ulteriori informazioni sulle raccomandazioni per i Medici

Si richiama l'attenzione dei medici sull'importanza di mettere in atto tutte le azioni appropriate per minimizzare o controllare i fattori di rischio cardiovascolare modificabili, come il fumo, l'ipertensione, l'iperlipidemia e il diabete mellito.

Riferimenti bibliografici

L'ultima analisi dello studio D:A:D è stata presentata come poster alla 15^a Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) [Sabin et al, 2008], ed è stata pubblicata su Lancet [D:A:D Study Group].

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.

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.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.