



Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Videx EC

Cápsula

250 mg e 400 mg



VIDEX[®] EC (didanosina)

Ministério da Saúde

APRESENTAÇÃO

VIDEX EC (didanosina) é apresentado na forma farmacêutica de cápsula gelatinosa dura contendo grânulos com revestimento gastroresistente de liberação retardada nas concentrações de 250 mg ou 400 mg em frascos contendo 30 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula de VIDEX EC contém 250 mg ou 400 mg de didanosina, respectivamente.

Os ingredientes inativos incluem: amidoglicolato de sódio, carmelose sódica, copolímero do ácido metacrílico, ftalato de etila, talco, hidróxido de sódio.

Constituintes da cápsula gelatinosa dura: gelatina e dióxido de titânio. Cápsulas são impressas com tinta comestível.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

VIDEX EC é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais no tratamento da infecção do HIV^{1,2}.

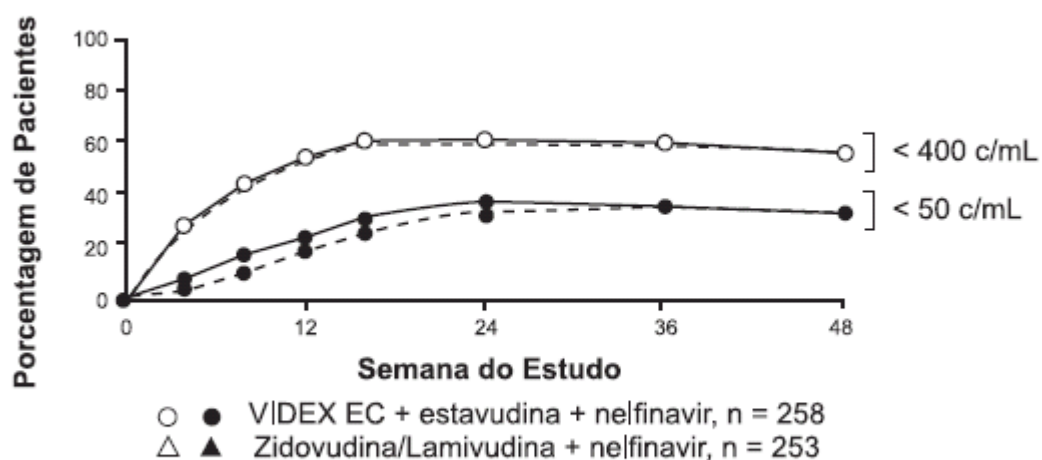
¹ CID Z21: Estado de infecção assintomática pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

² CID B24: Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo AI454-152 foi um estudo aberto, randomizado, de 48 semanas que comparou VIDEX EC (400 mg uma vez ao dia) mais estavudina (40 mg duas vezes ao dia) mais nelfinavir (750 mg três vezes ao dia) com zidovudina (300 mg)/ lamivudina (150 mg) associadas duas vezes ao dia mais nelfinavir (750 mg três vezes ao dia) em 511 pacientes virgens de tratamento com uma média de contagens de células CD4 de 411 células/mm³ (variação de 39 a 1105 células/mm³) e com uma carga viral média de RNA HIV-1 de 4,71 log₁₀ cópias/mL (variação de 2,8 a 5,9 log₁₀ cópias/mL). Os pacientes eram principalmente homens (72%) e caucasianos (53%) com uma média de idade de 35 anos (variação de 18 a 73 anos). A porcentagem de pacientes com RNA HIV-1 < 400 e < 50 cópias/mL está resumida na Figura 1 e os resultados dos pacientes até 48 semanas estão resumidos na Tabela 1.

Figura 1
Resposta ao Tratamento durante a Semana 48*, AI454-152



*Porcentagem de pacientes que a cada tempo apresentou RNA HIV < 400 ou < 50 cópias / ml e não tiveram nenhum critério de falha no tratamento (ex. falha virológica ou descontinuação por qualquer razão)

Tabela 1: Resultado do tratamento em 48 semanas, AI454-152

Resultado	Porcentagem de Pacientes com RNA HIV-1 < 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL)	
	VIDX EC + estavudina + nelfinavir n = 258	zidovudina/lamivudina ^a + nelfinavir n = 253
Respondedores ^{b, c}	55% (33%)	56% (33%)
Falha virológica ^d	22% (45%)	21% (43%)
Morte ou descontinuação devido a progressão da doença	1% (1%)	2% (2%)
Descontinuação devido a evento adverso	6% (6%)	7% (7%)
Descontinuação por outras razões ^e	16% (16%)	15% (16%)

^a Comprimido zidovudina/lamivudina em associação

^b Correspondem às taxas na semana 48 na Figura 1

^c Pacientes que atingiram e mantiveram RNA HIV-1 confirmadas menor que 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) até a semana 48.

^d Inclui rebote viral até ou antes da semana 48 e falha em atingir RNA HIV-1 menor que 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) até a semana 48.

^e Inclui perda de acompanhamento, retirada de pacientes, descontinuação devido à decisão médica, nunca tratados e outras razões.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

- Mecanismo de Ação

A didanosina (também conhecida como 2',3'-dideoxinosina ou ddI), um análogo sintético do nucleosídeo deoxiadenosina, é um inibidor da replicação *in vitro* do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em culturas celulares humanas e linhagens celulares. Depois da didanosina entrar na célula, ela é enzimaticamente convertida em dideoxiadenosina-trifosfato (ddATP), seu metabólito ativo. Em uma

replicação do ácido nucléico viral, a incorporação do 2',3'-dideoxynucleosídeo previne a extensão da cadeia e consequentemente inibe a replicação viral.

Adicionalmente, ddATP inibe a transcriptase reversa do HIV competindo com a deoxiadenosina 5'-trifosfato (dATP) pela ligação com o sítio ativo da enzima, prevenindo a síntese de DNA pró-viral.

A meia-vida celular da ddATP foi relatada por ser maior que 25 horas *in vitro*; a meia vida do ddATP intracelular *in vivo* não foi medida.

A relação entre susceptibilidade *in vitro* do HIV à didanosina e a resposta clínica à terapia não foi bem estabelecida e os resultados de sensibilidade *in vitro* variam muito. Boa correlação foi demonstrada *in vivo* entre as medidas de carga viral (por exemplo, através do método de reação em cadeia de RNA polimerase (PCR)) e na progressão clínica da doença.

Farmacocinética

- Absorção

A didanosina é rapidamente degradada em pH ácido (por ex. ácido gástrico).

A didanosina contida nos grânulos das cápsulas de VIDEX EC é protegida contra o ácido gástrico por um revestimento gastroresistente, que dissolve quando os grânulos esvaziam-se no pH maior do intestino delgado, local de absorção da droga. O grau médio de absorção (área sob a curva concentração plasmática X tempo, ou AUC) é equivalente entre as cápsulas EC e os comprimidos mastigáveis/ dispersíveis. A concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) das cápsulas EC é 60% daquela dos comprimidos mastigáveis/ dispersíveis, o tempo para atingir a $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$) é de 2 horas após a administração da cápsula EC comparado com 0,67 horas para o comprimido mastigável/ dispersível.

A biodisponibilidade absoluta média da solução de didanosina é 37 (± 14)% após 4 semanas de administração em doses terapêuticas. Embora haja variabilidade significativa entre pacientes, os valores de $C_{\text{máx}}$ e de AUC aumentaram proporcionalmente à dose dentro da faixa de 50 a 400 mg.

- Efeito da alimentação

VIDEX EC cápsulas deve ser ingerido com o estômago vazio, pelo menos 1,5 horas antes ou 2 horas após a refeição. Comparado com as condições em jejum, na administração de VIDEX EC cápsulas com refeições gordurosas houve uma diminuição significativa de $C_{\text{máx}}$ (46%) e de AUC (19%) da didanosina. A coadministração de VIDEX EC cápsulas com refeições leves, ou 1 hora antes das refeições leves, ou 2 horas após as refeições leves resultaram em significativa diminuição na $C_{\text{máx}}$ (22%, 15% e 15% respectivamente) e na AUC (27%, 24% e 10% respectivamente) da didanosina quando comparadas as condições de jejum. A administração de VIDEX EC cápsulas 1,5; 2 ou 3 horas antes das refeições leves resultaram em valores equivalentes de $C_{\text{máx}}$ e AUC comparado aos valores obtidos nas condições em jejum. Comparando cápsulas intactas administradas em jejum com a coadministração de grânulos de VIDEX EC com iogurte ou suco de maçã resultou em diminuição significativa de $C_{\text{máx}}$ (30% e 24% respectivamente) e AUC (20% e 18% respectivamente) da didanosina.

- Distribuição

In vitro, a ligação da didanosina às proteínas plasmáticas é menor que 5%, indicando que as interações do medicamento envolvendo o deslocamento dos sítios de ligação não são antecipadas. O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio é de 54L após a administração intravenosa. A concentração média da didanosina no fluido cerebrospinal, uma hora após a infusão da didanosina, é de 21% da concentração plasmática simultânea.

- Metabolismo

O metabolismo da didanosina em humanos não foi avaliado. Entretanto, baseado em estudos em animais, é presumível que ele siga as mesmas vias responsáveis pela eliminação das purinas endógenas.

- Eliminação

Após administração oral, a meia vida média de eliminação foi de 1,6 horas e a recuperação urinária da didanosina é de aproximadamente 20% da dose. O *clearance* renal, que é equivalente a aproximadamente 400 mL/min, representa uma média de 50% do *clearance* total do corpo, indicando que secreção tubular ativa, somada à filtração glomerular, é responsável pela eliminação renal da didanosina.

Parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio não são significativamente diferentes dos valores obtidos após a primeira dose oral, indicando que não há acúmulo.

- Disfunção renal

A farmacocinética da didanosina após a administração oral foi avaliada em pacientes HIV positivos com insuficiência renal grave (pacientes com necessidade de hemodiálise ou diálise peritoneal ambulatorial) em comparação aos pacientes HIV-positivos com função renal normal, e em indivíduos não infectados pelo HIV com vários graus de comprometimento renal em comparação com indivíduos não infectados pelo HIV com função renal normal. A biodisponibilidade absoluta não foi afetada, porém o *clearance* aparente do medicamento diminuiu conforme diminuição do *clearance* de creatinina. A meia-vida média de eliminação variou de 1,4 horas nos pacientes com função renal normal para 4,1 horas nos pacientes com insuficiência renal grave. A didanosina não foi detectada no líquido da diálise peritoneal, no entanto, a recuperação da didanosina no líquido da hemodiálise foi de 0,6% a 7,4% da dose em um período de diálise de 3 a 4 horas. vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Pacientes com disfunção renal**).

- Disfunção hepática

A farmacocinética da didanosina foi comparada entre os seguintes grupos HIV-positivos: pacientes hemofílicos com elevações crônicas persistentes das enzimas hepáticas; pacientes hemofílicos com elevações menos graves ou com níveis normais de enzimas hepáticas; e pacientes não-hemofílicos HIV-positivos com níveis de enzimas normais. Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética da didanosina. A farmacocinética da didanosina foi estudada em 12 pacientes não infectados por HIV com disfunção hepática moderada (n=8) a grave (n=4) (Child-Pugh B ou C). Os valores médio da AUC e da $C_{\text{máx}}$ após uma dose de 400 mg de didanosina foram aproximadamente 13% e 19% maiores, respectivamente, em pacientes com disfunção hepática comparado a pacientes saudáveis equivalentes. Os valores da AUC e da $C_{\text{máx}}$ nestes pacientes com disfunção hepática foram semelhantes aos observados em pacientes saudáveis de outros estudos e estão dentro da variabilidade da farmacocinética da didanosina.

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética da didanosina foi avaliada em pacientes na faixa etária de recém nascido até os 17 anos de idade. Embora exista variabilidade significativa entre os pacientes, os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentam proporcionalmente a dose. Não existe recomendação de dose em relação ao uso de VIDEX EC em pacientes pediátricos.

- Pacientes geriátricos

A farmacocinética da didanosina não foi estudada em pacientes com idade acima de 65 anos.

- Sexo

Não foram estudados os efeitos do sexo do paciente na farmacocinética da didanosina.

Atividade Antiviral em Cultura de Célula

A atividade anti-HIV-1 da didanosina foi avaliada em uma variedade de linhagens de células linfoblásticas infectadas por HIV-1 e culturas celulares de monócitos/ macrófagos. A concentração de didanosina necessária para inibir a replicação viral em 50% (CI_{50}) variou de 2,5 a 10 μM ($1\mu\text{M} = 0,24\text{ }\mu\text{g/mL}$) em linhagem de células linfoblásticas e 0,01 a 0,1 μM em cultura de células monócito/macrófagos.

Resistência à droga

Isolados HIV-1 com sensibilidade reduzida à didanosina foram selecionados em culturas celulares e também obtidos de pacientes tratados com didanosina. Análises genéticas dos isolados de pacientes tratados com didanosina mostraram mutações no gene da transcriptase reversa que resultou nas substituições dos aminoácidos K65R, L74V e M184V. A mutação L74V foi mais frequentemente observada em isolados clínicos. Análises fenotípicas de isolados HIV-1 de 60 pacientes (alguns com tratamento anterior com zidovudina) recebendo 6 a 24 meses de monoterapia com didanosina, mostrou que isolados de 10 dos 60 pacientes exibiram uma diminuição média de 10 vezes na sensibilidade para a didanosina em culturas celulares comparados com os isolados controles. Isolados clínicos que exibem uma sensibilidade diminuída apresentaram uma ou mais substituições associadas à resistência a didanosina.

Resistência cruzada

Isolados HIV-1 de 2 de 39 pacientes recebendo terapia combinada por mais de 2 anos com zidovudina e didanosina mostraram sensibilidade diminuída a didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina e zidovudina em cultura celular. Estes isolados apresentaram 5 substituições (A62V, V75I, F77L, F116Y e Q151M) no gene da transcriptase reversa. Em dados de estudos clínicos, a presença de mutações de análogos de timidina (M41L, D67N, L210W, T215Y, K219Q) tem demonstrado diminuir a resposta à didanosina.

Interações medicamentosas

As tabelas 2 e 3 resumem os efeitos sobre a AUC e C_{\max} , com um intervalo de confiança (IC) de 90% quando disponível, após a administração concomitante de VIDEX EC com vários medicamentos. As recomendações clínicas com base nos estudos de interação medicamentosa para as drogas em ambas as formas estão incluídas no item 6. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.**

Tabela 2: Resultados dos Estudos de Interação Medicamentosa com VIDEX EC: efeitos da coadministração de medicamentos nos valores plasmáticos de AUC e C_{\max} de didanosina

Medicamento	Dose de didanosina	n	Alteração (%) dos parâmetros farmacocinéticos de didanosina ^a	
			AUC de didanosina (90% de IC)	C_{\max} de didanosina (90% de IC)
Tenofovir ^{b,c} , 300 mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	400 mg dose única em jejum 2 horas antes de tenofovir	26	↑ 48% (31, 67%)	↑ 48% (25, 76%)
Tenofovir ^{b,c} , 300 mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	400 mg dose única com tenofovir e uma refeição leve	25	↑ 60% (44, 79%)	↑ 64% (41, 89%)
Tenofovir ^{b,c} , 300 mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	200 mg dose única com tenofovir e uma refeição leve	33	↑ 16% (6, 27%) ^e	↓ 12% (-25, 3%) ^e
	250 mg dose única com tenofovir e uma refeição leve	33	↔ (-13, 5%) ^f	↓ 20% (-32, -7%) ^f
	325 mg dose única com tenofovir e uma refeição leve	33	↑ 13% (3, 24%) ^f	↓ 11% (-24, 4%) ^f
Metadona , dose de manutenção crônica	400 mg dose única	15, 16 ^g	↓ 17% (-29, -2%)	↓ 16% (-33, 4%)

↑ indica aumento.

↓ indica redução.

↔ indica sem alteração, ou aumento ou redução menor que 10%

^a o intervalo de confiança de 90% para a alteração percentual no parâmetro farmacocinético está demonstrado.

^b todos os estudos foram conduzidos em voluntários saudáveis com o mínimo de 60 kg com *clearance* de creatinina de pelo menos 60 mL/min.

^c tenofovir disoproxil fumarato.

^d 373 kcal, 8,2 g de gordura.

^e comparado com VIDEX EC 250 mg administrado sozinho sob condições de jejum.

^f comparado com VIDEX EC 400 mg administrado sozinho sob condições de jejum.

^g comparações foram realizadas para controle histórico (n=148, obtidos de 5 estudos) conduzido em indivíduos saudáveis. O número de indivíduos avaliados para AUC e C_{máx} foram 15 e 16, respectivamente.

Tabela 3: Resultados dos Estudos de Interação Medicamentosa com VIDEX EC: efeitos da didanosina nos valores de AUC e C_{máx} na coadministração de medicamentos

Medicamento	Dose de didanosina	n	Alteração (%) dos parâmetros farmacocinéticos de medicamentos coadministrados ^{a,b}	
			AUC da droga coadministrada (90% IC)	C _{máx} da droga coadministrada (90% IC)
Ciprofloxacina, 750 mg dose única	400 mg dose única	16	↔	↔
Indinavir, 800 mg dose única	400 mg dose única	23	↔	↔
Cetoconazol, 200 mg dose única	400 mg dose única	21	↔	↔
Tenofovir ^c , 300 mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	400 mg dose única em jejum 2 horas antes de tenofovir	25	↔	↔
Tenofovir ^c , 300 mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	400 mg dose única com tenofovir e refeição leve	25	↔	↔

↔ indica sem alteração, ou aumento ou redução menor que 10%.

^a o intervalo de confiança de 90% para a alteração percentual no parâmetro farmacocinético está demonstrado.

^b todos os estudos foram conduzidos em voluntários sadios com no mínimo 60 kg com *clearance* de creatinina de pelo menos 60 mL/min.

^c tenofovir disoproxil fumarato.

^d 373 kcal, 8,2 g de gordura.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VIDEX EC é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa à didanosina ou a qualquer dos componentes das formulações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose Lática /Hepatomegalia grave com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatados com o uso de análogos de nucleosídeos de forma isolada ou em combinação, incluindo didanosina e outros agentes antirretrovirais. A maioria dos casos foi relatada em mulheres. A obesidade e a exposição prolongada ao nucleosídeo podem ser fatores de risco. Foram relatados casos fatais de acidose láctica em mulheres grávidas que receberam a combinação de didanosina e estavudina com outros agentes antirretrovirais. A combinação deve ser usada com cautela durante a gravidez, sendo recomendada somente nos casos onde o potencial de benefício superar claramente o potencial de risco (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Gravidez**). VIDEX EC deve ser administrado com cautela em pacientes com risco conhecido de doença hepática, no entanto também foram relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com VIDEX EC deve ser suspenso em pacientes que apresentem resultados

clínicos ou laboratoriais sugestivos de acidose láctica ou de hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia e esteatose, mesmo na ausência de elevações acentuadas das transaminases).

Desordens Hepáticas

Hepatotoxicidade e falência hepática resultando em morte foram relatadas durante a vigilância pós-comercialização em pacientes infectados por HIV tratados com agentes antirretrovirais em combinação com hidroxiureia. Eventos hepáticos fatais foram relatados mais frequentemente em pacientes tratados com uma combinação de hidroxiureia, didanosina e estavudina. Esta combinação deve ser evitada.

A segurança e eficácia de VIDEX EC não foram estabelecidas em pacientes com desordens hepáticas significativas. Durante a terapia de combinação antirretroviral, pacientes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa, que apresentam um aumento de frequência das anormalidades de função hepática, incluindo eventos adversos graves e potencialmente fatais, devem ser monitorados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de piora hepática nestes pacientes, a interrupção ou descontinuação do tratamento deve ser considerada. No caso de terapia antiviral para hepatite B ou C concomitante, verifique também as informações relevantes destes medicamentos.

Pancreatite

Casos de pancreatite fatal e não-fatal ocorreram durante a terapia com VIDEX EC, administrada de forma isolada ou em regimes antirretrovirais combinados, em pacientes com ou sem tratamento antirretroviral prévio, independentemente do grau de imunossupressão. Os pacientes tratados com VIDEX EC em combinação com estavudina, com ou sem hidroxiureia, podem ter um aumento no risco de apresentar pancreatite. VIDEX EC deverá ser interrompido em pacientes com sinais ou sintomas de pancreatite e descontinuado naqueles em que a pancreatite for confirmada. A suspensão do tratamento também deverá ser considerada quando os marcadores bioquímicos de pancreatite estiverem aumentados em níveis clinicamente significativos mesmo na ausência de sintomas.

Nos estudos clínicos, foram observadas taxas mais baixas de pancreatite nos pacientes em estágio inicial da infecção pelo HIV que haviam sido tratados nas doses recomendadas. A incidência de pancreatite nos estudos clínicos foi relacionada à dose. A pancreatite constitui-se também em uma complicação da infecção pelo HIV.

Quando for necessário o tratamento com medicamentos conhecidos por causar pancreatite (p. ex. pentamidina intravenosa) ou por aumentar a exposição ou a atividade da didanosina (p. ex. hidroxiureia ou alopurinol) recomenda-se a suspensão da terapia com VIDEX EC. Observou-se que o alopurinol aumenta a exposição à didanosina em pacientes com insuficiência renal e em voluntários sadios e que pode aumentar o risco de toxicidade relacionada à dose como a pancreatite. Recomenda-se que as duas drogas não sejam administradas concomitantemente (vide **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

VIDEX EC deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco relacionados com pancreatite. Por exemplo, os pacientes a seguir podem ter um aumento do risco de desenvolver pancreatite e devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas da pancreatite: pacientes com infecção avançada pelo HIV, pacientes com histórico de pancreatite, pacientes idosos e pacientes com comprometimento renal se tratados sem ajuste de dose.

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática, de etiologia desconhecida, tem raramente ocorrido em pacientes tratados com VIDEX EC. Os pacientes devem ser observados quanto a elevações das enzimas hepáticas e VIDEX EC deve ser suspenso se as enzimas atingirem um nível clinicamente significativo. A reintrodução deve ser considerada apenas se o benefício potencial for claramente maior que o potencial risco.

Hipertensão portal não cirrótica

Ocorrências de hipertensão portal não cirrótica tem sido relatadas, incluindo casos que levaram à transplante de fígado ou morte. Casos de hipertensão portal não cirrótica associada com didanosina foram confirmados por biópsia de fígado em pacientes com nenhuma evidência de hepatite viral. O aparecimento de sinais e sintomas variou de meses a anos após o início da terapia com didanosina. As características presentes comuns incluíram: elevação de enzimas hepáticas, varizes de esôfago, hematêmese, ascite e esplenomegalia. Os pacientes recebendo VIDEX EC devem ser monitorados para os primeiros sinais de hipertensão portal (por ex.: trombocitopenia e esplenomegalia) durante as visitas médica de rotina. Exames de laboratório apropriados incluindo enzimas hepáticas, bilirrubina sérica, albumina, hemograma completo, razão normatizada internacional (RNI) e ultrassonografia devem ser considerados. VIDEX EC deve ser descontinuado em pacientes com evidência de hipertensão portal não cirrótica.

Alterações na retina ou no nervo óptico

Despigmentação da retina e neurite óptica foram reportadas em pacientes adultos. Exames periódicos da retina devem ser considerados para pacientes em tratamento com VIDEX EC. Deve-se considerar a modificação do tratamento com base na avaliação médica quanto ao risco/benefício da terapia.

Disfunção renal

Pacientes com disfunção renal (*clearance* de creatinina menor que 60 mL/min/1,73 m²) têm maiores chances de desenvolver toxicidade com didanosina devido à diminuição do *clearance* do medicamento (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída (menor que 60mL/min/1,73m²) (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR: Pacientes com disfunção renal**).

Neuropatia periférica

Pacientes com histórico de neuropatia periférica ou aqueles que estejam recebendo didanosina em combinação com outras drogas neurotóxicas podem ter um aumento do risco de desenvolver neuropatia periférica. Estes pacientes devem ser cuidadosamente observados. Neuropatia periférica, sendo grave em alguns casos, foi relatada em pacientes infectados pelo HIV recebendo hidroxiureia em combinação com agentes antirretrovirais incluindo didanosina, com ou sem estavudina (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Síndrome da Reconstituição Imune

A Síndrome da Reconstituição Imune foi relatada em pacientes tratados em combinação com terapia antirretroviral, incluindo VIDEX EC. Em pacientes com deficiência imune grave no período de início da combinação de terapia antirretroviral, uma reação inflamatória por patógenos oportunistas indolentes ou residuais pode aumentar e causar condições clínicas sérias ou agravamento dos sintomas. Exemplos relevantes são as retinitis por citomegalovírus, infecções generalizadas e/ou por micobactérias focal e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Qualquer sintoma inflamatório deve ser avaliado e o tratamento iniciado, quando necessário.

As doenças autoimunes (como a Doença de Graves) também foram relatadas durante o ajuste da reativação imunológica, no entanto, o início desses eventos é mais variável e podem ocorrer diversos meses após o início do tratamento.

Redistribuição de Gordura Corporal

A redistribuição/ acúmulo de gordura corporal (lipodistrofia/ lipoatrofia) incluindo obesidade central, aumento de gordura dorsocervical (corcova de búfalo), emaciação periférica, emaciação facial, aumento das mamas e “aparência cushicóide” foram observados em pacientes sob terapia antirretroviral.

Pacientes em dieta de restrição de sódio

O sódio contido é mínimo, 1,06 mg para a formulação da cápsula de 250 mg e 1,70 mg para a cápsula de 400 mg.

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados de didanosina em mulheres grávidas. VIDEX EC deve ser usada durante a gravidez somente quando o benefício potencial justificar o risco envolvido.

Acidose láctica fatal foi relatada em mulheres grávidas que receberam a combinação de didanosina e estavudina com outros agentes antirretrovirais. Não se tem conhecimento se a gravidez aumenta o risco da síndrome de acidose láctica/esteatose hepática relatada com pacientes não grávidas recebendo análogos de nucleosídeos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Acidose Láctica/Hepatomegalia grave com esteatose**). A associação de didanosina e estavudina deve ser usada com cautela durante a gravidez sendo recomendada somente quando o benefício potencial sobrepuser claramente ao potencial de risco. Os profissionais de saúde cuidando de mulheres grávidas que recebem didanosina devem estar atentos para um diagnóstico precoce da síndrome de acidose láctica/esteatose hepática.

Estudos teratogênicos em ratos e coelhos não constataram evidência de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou efeitos teratogênicos. Um estudo em ratos demonstrou que a didanosina e/ou seus metabólitos são transferidos ao feto através da placenta. Os estudos de reprodução em animais não são sempre predizentes da resposta humana.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação

Não se tem conhecimento se a didanosina é excretada no leite humano. Como vários medicamentos são excretados no leite materno, recomenda-se que a mulher que esteja tomando VIDEX EC não amamente devido ao potencial de ocorrência de reações adversas sérias em crianças recebendo aleitamento materno. Para evitar a transmissão pós-natal, mães infectadas com HIV devem ser aconselhadas a não amamentar.

Em níveis de dosagem de 1000 mg/kg/dia em ratos, a didanosina foi associada à ingestão reduzida de alimento e ganho de peso corporal em fêmeas e filhotes durante a lactação média e tardia, porém o desenvolvimento físico e funcional da prole não foi alterado. Um outro estudo em ratos demonstrou que, após administração oral, a didanosina e/ou seus metabólitos foram eliminados no leite de lactantes.

Reprodução

A didanosina não comprometeu a capacidade de reprodução de ratos machos ou fêmeas, após tratamento prévio e durante o acasalamento, a gestação e a lactação, com doses diárias de didanosina de até 1000 mg/kg/dia. Em estudos de reprodução perinatal e pós-natal com ratos, a didanosina não induziu a efeitos tóxicos.

Carcinogênese /Mutagênese

Estudos de carcinogenicidade foram conduzidos em camundongos e ratos durante o período de vida de 22 a 24 meses, respectivamente. Não se observou neoplasias relacionadas à droga, em qualquer grupo de camundongos tratados com didanosina, durante ou ao final do período de tratamento. Em ratos, foram observados aumentos estatisticamente significativos de tumores de células granulosas em fêmeas com altas doses, fibrossarcomas subcutâneos e sarcomas histiocíticos em machos com doses altas e hemangiomas em machos com doses intermediárias e altas.

Estes aumentos foram atribuídos à variação biológica ou a outros fatores, como aumento da longevidade com doses altas, que são conhecidos por influenciarem a variabilidade do índice de tumores espontâneos e não foram considerados um efeito toxicológico significativo.

Resultados de estudos genotóxicos sugerem que a didanosina não é mutagênica em doses biologicamente e farmacologicamente relevantes. Em doses significativamente elevadas *in vitro*, os efeitos genotóxicos da didanosina foram similares em magnitude aos observados com os nucleosídeos naturais do DNA.

Medidas de Higiene

VIDEX EC não impede o paciente infectado com HIV-1 de transmitir o vírus para outras pessoas.

O paciente deve praticar sexo seguro e ter as devidas precauções para evitar o contato de outras pessoas com seu sangue ou fluídos corporais.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

O efeito de VIDEX EC sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas não foi estudado.

Outras Infecções

Pacientes recebendo didanosina podem continuar desenvolvendo infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV.

Uso Pediátrico

Não há recomendação de dose em relação ao uso de VIDEX EC em pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De forma geral, não foram observadas diferenças em relação à segurança entre pacientes idosos e jovens, exceto uma maior frequência de pancreatite em idosos (10%) do que em jovens (5%) relatada a partir do Programa de Acesso Expandido que envolveu pacientes com infecção avançada pelo HIV (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Pancreatite**).

Como os pacientes idosos são mais propensos a apresentarem diminuição da função renal, cuidados devem ser tomados na escolha da dose de VIDEX EC. A função renal deve ser monitorada. VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída (menor que 60mL/min/1,73m²) (vide 8. **POSOLOGIA E COMO USAR: Pacientes com disfunção renal**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A co-administração de VIDEX EC com medicamentos conhecidos por causarem neuropatia periférica ou pancreatite pode aumentar o risco destas toxicidades (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Pancreatite e Neuropatia Periférica**).

alopurinol: quando os comprimidos de didanosina foram co-administrados com alopurinol em dois pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina de 15-18 mL/min), a AUC da didanosina aumentou aproximadamente em 4 vezes. Em 14 voluntários saudáveis, a AUC média da didanosina aumentou aproximadamente 2 vezes quando os comprimidos de didanosina foram administrados com alopurinol. Assim, o risco de toxicidade relacionada à dose, como pancreatite (vide 5. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Pancreatite**), pode aumentar se didanosina e alopurinol forem co-administrados. É recomendado que esses dois medicamentos não sejam co-administrados.

metadona: quando os comprimidos de didanosina foram administrados em pacientes dependentes de opiáceos (n=16) tratados cronicamente com metadona, a exposição a didanosina, conforme mensurada pela AUC, diminuiu cerca de 57% comparado ao controle de pacientes não tratados (n=10). Não houve impacto clínico significativo à exposição à metadona. Resultados de farmacocinética nos estudos de interações medicamentosas são apresentados na tabela 2. Se a coadministração de metadona e didanosina for necessária, VIDEX EC é a formulação recomendada. Os pacientes devem ser monitorados quanto à resposta clínica adequada quando VIDEX EC e metadona são coadministrados, incluindo monitoramento para alterações na carga viral de RNA do HIV.

tenofovir disoproxil fumarato: a exposição à didanosina aumenta quando coadministrada com tenofovir. Aumento da AUC da didanosina em relação à didanosina administrada de forma isolada foi observado quando comprimidos mastigáveis / dispersáveis foram administrados 1 hora antes de tenofovir, ambos em

jejum (aumento de 44%); quando VIDEX EC foi administrado em jejum 2 horas antes de tenofovir com uma refeição leve (aumento de 48%) e quando VIDEX EC foi administrado com tenofovir e uma refeição leve (aumento de 60%). Administração de doses reduzidas de VIDEX EC com tenofovir e uma refeição leve resultaram em exposição à didanosina (AUC) similar às doses recomendadas de VIDEX EC administradas sozinhas em jejum. Portanto, uma redução da dose de VIDEX EC é recomendada quando co-administrada com tenofovir. Cautela deve ser usada quando co-administrando doses reduzidas de didanosina, tenofovir e um NNRTI (inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídeo) em pacientes virgens de tratamento com alto nível de carga viral basal dado que tal uso foi associado com relatos de altas taxas de falha viral e de surgimento de resistência em estágio inicial. Supressão de contagens de células CD4 foram observadas em pacientes recebendo tenofovir disoproxil fumarato com 400 mg de didanosina diárias. Todos os pacientes recebendo concomitantemente tenofovir disoproxil fumarato e didanosina devem ser cuidadosamente monitorados para eventos adversos relacionados à didanosina e resposta clínica.

Não há interação medicamentosa entre VIDEX EC cápsula e indinavir. Sendo assim, estes dois produtos podem ser administrados concomitantemente.

VIDEX EC cápsulas pode ser administrado concomitantemente com medicamentos que possam ser afetadas pelo ácido gástrico (como exemplo, os antifúngicos azólicos orais, como o cetoconazol e o itraconazol), tendo em vista a ausência de componentes antiácidos na formulação das cápsulas de VIDEX EC.

Uma vez que VIDEX EC cápsula não contém componentes antiácidos em sua formulação, as cápsulas de revestimento gastroresistente podem ser administradas concomitantemente com tetraciclina e agentes antimicrobianos da classe das quinolonas.

Baseado em dados *in vitro*, ribavirina aumenta os níveis de trifosfato intracelular de didanosina. Falência hepática fatal, assim como neuropatia periférica, pancreatite e hiperlactatemia/ acidose láctica sintomáticas foram relatadas em pacientes recebendo didanosina e ribavirina com ou sem estavudina. A administração de didanosina e ribavirina deve ser evitada a não ser que o potencial benefício justifique o risco. Pacientes devem ser monitorados para as toxicidades relacionadas à didanosina.

Interação com exames laboratoriais

Vide **9. REAÇÕES ADVERSAS: Anormalidades laboratoriais.**

Interação com alimentos

A ingestão de didanosina com alimentos reduz significativamente a quantidade de didanosina absorvida, independentemente da formulação utilizada (vide **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). VIDEX EC deve ser administrado com estômago vazio, pelo menos 1,5 horas antes ou 2 horas após a refeição (vide **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Interação com álcool

Os pacientes devem ser advertidos sobre o uso de medicamentos ou outras substâncias, incluindo álcool, que pode exacerbar a toxicidade de VIDEX EC.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VIDEX EC cápsulas deve ser armazenado em frascos bem fechados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: até 24 meses após a data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

As cápsulas são de gelatina dura de duas peças, branca, opaca, com grânulos revestidos de cor branca a quase branca. A diferença entre elas é a cor da impressão (escrita sobre as cápsulas):

250 mg: impressão de cor azul;

400 mg: impressão de cor vermelha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

VIDEX EC cápsulas deve ser administrado com estômago vazio pelo menos 1,5 horas antes ou 2 horas após a refeição.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Adultos

VIDEX EC cápsula deve ser engolido de forma intacta (sem ser mastigado ou aberto). A dose diária recomendada de VIDEX EC cápsulas é dependente do peso corporal, sendo administrada uma vez ao dia, conforme demonstrado abaixo.

Peso do paciente	Dose Diária Total
<u>Menor que 60 kg</u>	250 mg
<u>Maior ou igual a 60 kg</u>	400 mg

Pacientes Pediátricos

Não existe recomendação de dose em relação ao uso de VIDEX EC em pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Considerando-se que os pacientes geriátricos apresentam uma maior propensão a reduções da função renal, deve-se usar de cautela na escolha de VIDEX EC para este grupo de pacientes. Além disso, a função renal nestes pacientes deve ser monitorada. VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída ($<60\text{mL/min/1,73m}^2$). (vide **8. POSOLOGIA E COMO USAR: Pacientes com disfunção renal**)

Pacientes com disfunção renal

Em pacientes adultos com disfunção renal, a dose de didanosina deve ser ajustada para compensar a menor taxa de eliminação. Considerando que as concentrações de VIDEX EC não estão disponíveis, VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída (*clearance* de creatinina menor que 60mL/min/1,73m^2). A redução recomendada na dose e/ou no intervalo da dose é apresentada na Tabela 4, com base no *clearance* de creatinina:

Tabela 4: Dose recomendada para pacientes com disfunção renal usando comprimidos de didanosina

<i>Clearance</i> de creatinina (mL/min/1,73 m^2)	Peso do Paciente		Intervalo
	Maior ou igual a 60Kg	Menor que 60 Kg	
<u>Maior ou igual a 60</u> (dose normal)	400	250	Cada 24 horas

30 – 59	100	75	Cada 12 horas
10 – 29	150	100	Cada 24 horas
Menor que 10	100	75	Cada 24 horas

Nos pacientes sob diálise peritoneal ou hemodiálise, a dose diária de didanosina deve ser administrada após a conclusão da mesma. Não é necessário administrar dose suplementar de didanosina após a hemodiálise.

Pacientes com disfunção hepática

Não existem alterações substanciais na farmacocinética da didanosina em pacientes com disfunção hepática, comparados com sujeitos saudáveis. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com disfunção hepática. (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pacientes com sintomas de neuropatia periférica

Caso ocorram sintomas de neuropatia periférica (vide **9. REAÇÕES ADVERSAS**), o tratamento com VIDEX EC deve ser suspenso até a resolução dos sintomas. Após a resolução destes sintomas, estes pacientes podem tolerar uma dose reduzida de VIDEX EC.

Terapia concomitante

Tenofovir disoproxil fumarato: a redução da dose de VIDEX EC é recomendada quando co-administrado com tenofovir:

250 mg de VIDEX EC uma vez ao dia para pacientes com 60 kg ou mais ou 200mg de outras formulações disponíveis de didanosina para pacientes com menos de 60 kg, juntamente com tenofovir e uma refeição leve (≤ 400 calorias, $\leq 20\%$ de gordura) ou em jejum.

Liberação de didanosina pelo VIDEX EC

O tempo total de liberação de didanosina é de aproximadamente 45 a 60 minutos, quando testado em condições semelhantes ao intestino delgado. Não existe informação disponível quanto à dose liberada por unidade de tempo.

Para segurança e eficácia desta apresentação, o VIDEX EC não deve ser administrado por vias não recomendadas. A administração deve ser somente pela via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Uma grave toxicidade de VIDEX EC é a pancreatite. Foram observados casos de pancreatite resultando em morte com pacientes que receberam VIDEX EC de forma isolada ou em regimes combinados (incluindo combinações contendo estavudina) em estudos clínicos controlados e em relatos espontâneos (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Pacientes tratados com VIDEX EC em associação com a estavudina podem ter um aumento do risco de desenvolver pancreatite.

Outras toxicidades importantes incluem acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, alterações da retina e neurite óptica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e neuropatia periférica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Quando VIDEX EC é administrada em associação com outros agentes de toxicidade similar, a incidência destas toxicidades pode ser mais alta que quando o produto é administrado de forma isolada. Portanto, pacientes tratados em regimes combinados incluindo estavudina podem ter um maior risco de anormalidades hepáticas e neuropatia periférica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Pacientes recebendo VIDEX EC podem desenvolver neuropatia periférica, normalmente caracterizada por dormência bilateral simétrica distal, formigamento, dor nos pés e, com menor frequência, nas mãos. Nos estudos clínicos, a frequência parece estar relacionada à dose e/ou ao estágio da doença; sendo que índices

menores foram observados em pacientes com doença menos avançada. Nos estudos clínicos controlados, a neuropatia ocorreu com maior frequência em pacientes com história prévia de neuropatia ou administração concomitante em caso de terapia com droga neurotóxica, inclusive estavudina.

Em um estudo aberto (Estudo AI454-148) envolvendo 482 pacientes tratados com didanosina comprimidos com estavudina e nelfinavir e em um estudo aberto (AI454-152) que avaliou VIDEX EC cápsulas como parte de um regime triplo em 255 pacientes adultos infectados por HIV e virgens de tratamento, os seguintes efeitos indesejáveis (moderado a grave), que ocorreram em uma frequência $\geq 2\%$ e que, baseado em julgamento do investigador, foram considerados possivelmente relacionados ao regime do estudo, foram relatados:

Observação: A frequência é definida como muito comum ($>1/10$); comum ($>1/100$, $<1/10$); incomum ($>1/1000$, $<1/100$).

Sistema Nervoso:

Comum: sintomas neurológicos periféricos (incluindo neuropatia) e cefaléia.

Gastrointestinal:

Muito comum: diarreia.

Comum: náusea, vômito, dor abdominal

Pele e tecidos subcutâneos:

Comum: erupção cutânea e prurido

Geral:

Comum: fadiga

Pancreatite resultando em morte foi observada em um paciente que recebeu didanosina mais estavudina e nelfinavir, um paciente que recebeu didanosina mais estavudina e indinavir e 2 dos 68 pacientes que receberam didanosina mais estavudina, indinavir e hidroxiureia (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Pancreatite**).

Experiência durante a prática clínica

Os eventos adversos a seguir foram identificados após a aprovação do uso de VIDEX EC. Uma vez que estes eventos foram relatados voluntariamente a partir de uma população de tamanho não conhecido, não é possível realizar estimativas quanto à frequência. Estes eventos foram selecionados por sua gravidade, frequência de relato e/ou possível relação causal com a didanosina, ou uma combinação destes fatores:

Distúrbios gerais: alopecia, reação anafilática, astenia, febre/calafrios e dor.

Distúrbios digestivos: anorexia, dispepsia e flatulência.

Distúrbios das glândulas exócrinas: pancreatite (incluindo casos fatais) (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**), sialodenite, aumento da glândula parótida, boca seca e olhos secos.

Distúrbios hematológicos: anemia, granulocitopenia, leucopenia e trombocitopenia .

Distúrbios hepáticos: acidose láctica e esteatose hepática; hepatite e insuficiência hepática; hipertensão portal não cirrótica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Distúrbios metabólicos: diabetes mellitus, aumento do nível sérico de fosfatase alcalina, aumento do nível sérico de amilase, hipoglicemia e hiperglicemia.

Distúrbios musculoesqueléticos: mialgia (com ou sem elevação da creatina quinase), rabdomiólise incluindo insuficiência renal aguda e hemodiálise, artralgia e miopatia.

Distúrbios oftalmológicos: despigmentação da retina e neurite óptica (vide **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Anormalidades laboratoriais

As anormalidades dos testes laboratoriais (grau 3 e 4) relatadas em pacientes recebendo didanosina comprimidos no estudo AI 454-148 e VIDEX EC cápsulas no estudo AI454-152 incluíram:

Parâmetro	AI 454-148	AI 454-152
aumento da lipase	7%	5%
aumento de ALT	3%	6%
aumento de AST	3%	5%
aumento de ácido úrico	2%	2%
hiperbilirrubinemia	1%	< 1%

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações da Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose de didanosina. Relatos em estudos iniciais nos quais a didanosina foi administrada inicialmente em doses 10 vezes superiores às doses atualmente recomendadas indicam que as complicações previstas de superdosagem crônica seriam pancreatite, neuropatia periférica, hiperuricemia e disfunção hepática. A didanosina não é dializável por diálise peritoneal embora haja uma certa depuração por hemodiálise. A remoção fracionada da didanosina durante uma sessão média de hemodiálise de 3 a 4 horas é de aproximadamente 20% a 35% da quantidade presente no organismo no início da diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. REFERÊNCIAS

1. Gathe J Jr, Badaro R, Grimwood A, et al. Antiviral activity of enteric-coated didanosine, stavudine, and nelfinavir versus zidovudine plus lamivudine and nelfinavir. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Dec 1;31(4):399-403.

Reg. MS - 1.0180.0150

Responsável Técnico:
Dra. Elizabeth M. Oliveira
CRF-SP nº 12.529

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb Company
4601 Highway 62 East
Mount Vernon - Indiana - EUA

Importado por:

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.
Rua Verbo Divino, 1711 - Chácara Santo Antônio - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – COM RETENÇÃO DA RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

ATENÇÃO - O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.



Rev1013

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S.A.

Histórico de alteração para a bula

VIDEX EC

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação /petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
788754130	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	18/09/2013	18/09/2013	Atualização para o formato da RDC 47/2009 e atualizadas as informações de segurança, no item que segue: - 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Síndrome da Reconstituição Imune