

**Svudin®
estavudina**

**Pó para solução oral
1 mg/mL**

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

**MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL
DE SAÚDE**

SVUDIN®

estavudina

APRESENTAÇÕES

Pó para Solução Oral

Embalagem com frasco plástico de 210 mL para preparar 200 mL + copo-medida.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução oral contém:

Estavudina.....1,0 mg

Excipientes q.s.p.....1,0 mL

Excipientes (carboximetilcelulose sódica, sacarose, metilparabeno, propilparabeno, dimeticona, aroma de tangerina, álcool).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÃO**

SVUDIN® é indicado no tratamento de pacientes com infecção pelo HIV-1, fazendo parte de regimes de tratamento antirretrovirais adequados, incluindo o uso associado com outros nucleosídeos análogos e não nucleosídeos análogos inibidores da transcriptase reversa ou inibidores de protease do HIV.

2. RESULTADO DA EFICÁCIA**Terapia combinada**

O uso combinado da estavudina com outros agentes antirretrovirais é baseado nos resultados de estudos clínicos em pacientes infectados, utilizando regimes combinados com dois ou três agentes antirretrovirais. Um deles foi um estudo multicêntrico, randomizado e aberto comparando o uso da estavudina (40 mg duas vezes ao dia) associada a lamivudina e indinavir com a zidovudina associada a lamivudina e indinavir, em 202 pacientes que não haviam recebido estas medicações. Ambos os regimes resultaram em similar inibição dos níveis de RNA HIV e aumentaram a contagem de células CD4 após 48 semanas.

Monoterapia

A eficácia de estavudina foi demonstrada em um estudo randomizado e duplo-cego comparando a estavudina com a zidovudina em 822 pacientes com sintomas relacionados ao HIV. Os achados em termos da progressão da infecção por HIV e morte foi similar para ambos os fármacos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O SVUDIN® contém a substância estavudina, a 2',3'-dideidro-3'-deoxitimidina, um nucleosídeo sintético análogo à timidina, ativo contra o vírus da imunodeficiência humana, o HIV.

Mecanismo de Ação:

A estavudina inibe a replicação *in vitro* do HIV em células humanas. É fosforilada pelas quinases celulares para trifosfato de estavudina, que inibe a transcriptase reversa do HIV através da competição com o substrato natural, o trifosfato de deoxitimidina. Inibe também a síntese do DNA viral através da interrupção da cadeia de DNA devido a ausência do grupo 3'-hidroxila, o qual é necessário para a elongação do DNA. O trifosfato de estavudina inibe a beta e a gama polimerase do DNA celular e reduz acentuadamente a síntese de DNA mitocondrial.

Não foi ainda estabelecida a relação entre a sensibilidade *in vitro* do HIV à estavudina e a inibição da replicação do HIV em humanos.

Farmacodinâmica

A inclusão da estavudina em regimes de combinação tripla e dupla leva a um aumento de na inibição de HIV, baseado no aumento da contagem de CD4 e diminuição de RNA do HIV. A supressão viral é geralmente mais durável no regime de combinação tripla do que no regime de combinação dupla.

Farmacocinética**Adultos**

A estavudina é rapidamente absorvida após administração oral. A biodisponibilidade absoluta média é 86,4%. Os picos de concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) ocorrem após 1 hora ou menos da administração e aumentam de maneira relacionada à dose. Não foi observado acúmulo de estavudina com administrações repetidas a cada 6, 8 ou 12 horas.

Um estudo em pacientes com infecção pelo HIV, assintomáticos, demonstrou que a exposição sistêmica (área sob a curva de concentração plasmática x tempo) é similar se a estavudina for administrada sob condições de jejum ou após uma refeição padronizada rica em lipídeos.

O volume médio aparente de distribuição após doses orais unitárias é 66 L, independente da dose e não tem relação com o peso corporal.

A ligação às proteínas séricas é desprezível. A estavudina é igualmente distribuída entre as hemácias e o plasma. Após uma dose oral de 40 mg de estavudina administrada a pacientes saudáveis, a concentração média no líquido cefalorraquídiano foi de 63 ng/ml após 4 ou 5 horas da administração. A proporção entre a concentração no líquido cefalorraquídiano e concentração plasmática foi de 40%.

O metabolismo da estavudina no homem não foi elucidado. Após incubação em cortes histológicos do fígado humano da estavudina marcada com C_{14} , por um período de 6 horas, 87% da radioatividade registrada pertencia ao composto de origem, 2% foi metabolizado para timina e 7% foi associado com compostos polares não identificados.

A meia-vida de eliminação terminal média é 1,44 horas, após doses orais únicas, independente da dose. A eliminação renal é aproximadamente 40% do *clearance* total. O *clearance* renal médio é aproximadamente o dobro do *clearance* de creatinina endógena médio, indicando secreção tubular ativa além da filtração glomerular. Os 60% restantes do medicamento são presumidamente eliminados pelas vias endógenas.

Pacientes Pediátricos

Estudos em pacientes pediátricos com infecção por HIV demonstraram uma biodisponibilidade absoluta média de 76,9%. O perfil farmacocinético foi similar após a primeira dose e em estado de equilíbrio, sem acúmulo de estavudina com as dosagens empregadas.

O volume médio de distribuição é 0,74 L/kg após infusões intravenosas. As concentrações no líquido cefalorraquídiano correspondem a 16% a 125% das concentrações plasmáticas em amostras simultâneas. A meia-vida de eliminação terminal média após uma dose oral única é de aproximadamente 1 hora.

Insuficiência Renal

O *clearance* de estavudina diminui à medida que se diminui o *clearance* de creatinina. Portanto, é recomendável que a dosagem do produto seja ajustada em pacientes com *clearance* de creatinina reduzido e recebendo hemodiálise de manutenção.

Insuficiência Hepática

A farmacocinética da estavudina em pacientes com insuficiência hepática é semelhante àquela em pacientes com função hepática normal. Desta forma, não é necessário um ajuste inicial da dose.

Pacientes Geriátricos

A farmacocinética da estavudina não foi especificamente pesquisada em pacientes com mais de 65 anos de idade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O medicamento estavudina é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à estavudina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose Láctica/Hepatomegalia Grave com Esteatose/Insuficiência Hepática Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatados com o uso de análogos de nucleosídeos isolados ou em combinação, incluindo estavudina e outros agentes antirretrovirais.

Sexo feminino, obesidade e a exposição prolongada a nucleosídeos podem ser fatores de risco. Acidose láctica fatal foi relatada em mulheres grávidas que receberam a associação de estavudina e didanosina com outros agentes antirretrovirais.

A associação de estavudina e didanosina deve ser usada com cautela durante a gravidez e é recomendada apenas se o benefício superar claramente o risco potencial. (ver Gravidez).

Deve-se ter um cuidado especial quanto da administração de SVUDIN® a qualquer paciente que apresente fatores de risco conhecidos para doença hepática; contudo, casos de acidose láctica também foram relatados em pacientes sem fatores de risco conhecidos. Fadiga generalizada, sintomas digestivos (náusea, vômitos, dor abdominal, repentina perda de peso inexplicável);

Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

Unidade II – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

Unidade Corifeu – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

sintomas respiratórios (taquipneia, dispneia); ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora, ver Sintomas Neurológicos) podem ser indicativos do desenvolvimento de hiperlactemia sintomática ou síndrome da acidose láctica.

Tratamento com SVUDIN® deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolva achados laboratoriais ou clínicos sugestivos de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (as quais podem incluir hepatomegalia e esteatose mesmo na ausência de elevações das transaminases hepáticas).

Relatou-se ocorrência de hepatite ou insuficiência hepática, as quais foram fatais em alguns casos, com estavudina. Em pacientes com disfunção hepática pré-existente, deve ser considerada a interrupção do tratamento com qualquer análogo de nucleosídeos quando ocorrer a piora da doença hepática.

Sintomas Neurológicos

Fraqueza motora foi raramente relatada em pacientes recebendo combinação de terapia antiretroviral incluindo a estavudina. A maioria dos casos ocorreu no início da hiperlactemia sintomática ou síndrome da acidose láctica. A evolução da fraqueza motora pode simular uma apresentação clínica da síndrome de Guillain-Barré (incluindo insuficiência respiratória). Sintomas podem continuar ou piorar após descontinuação da terapia.

Neuropatia periférica é uma importante toxicidade da estavudina, que está relacionada à dose e ocorre mais frequentemente nos pacientes com infecção pelo HIV em estágio avançado, com um histórico de neuropatia, ou terapia concomitante com fármaco neurotóxico, incluindo didanosina. A neuropatia periférica é manifestada por dormência, formigamento, ou dor nas mãos ou pés. (ver Reações adversas).

Pancreatite

Durante a terapia ocorreram pancreatite fatal e não-fatal quando a estavudina fez parte de um regime combinado que incluiu didanosina em pacientes virgens de tratamento e já tratados, independentemente do grau de imunodepressão. A associação de SVUDIN® e didanosina e qualquer outro agente tóxico ao pâncreas deve ser suspensa em pacientes com suspeita de pancreatite. A reintrodução de SVUDIN® após a confirmação do diagnóstico de pancreatite deve ser feita com cuidado e estreito monitoramento do paciente. O novo regime não deve conter didanosina ou hidroxureia.

Insuficiência Renal

O clearance de estavudina diminui à medida que o clearance de creatinina diminui; portanto é recomendado o ajuste da dose de SVUDIN® em pacientes com a função renal reduzida (clearance de creatinina ≤50 mL/min.; ver POSOLOGIA).

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados de estavudina envolvendo mulheres grávidas. A estavudina deve ser usada durante a gravidez somente se o benefício justificar o risco potencial. Foram relatados casos de acidose láctica fatal em mulheres grávidas que receberam a associação de estavudina e didanosina com outros agentes antirretrovirais. Não se sabe se a gravidez aumenta o risco de síndrome de acidose láctica/esteatose hepática relatadas em mulheres não-grávidas recebendo análogos de nucleosídeos. A associação de estavudina e didanosina deve ser usada com cautela durante a gravidez e é recomendada apenas se o benefício superar claramente o risco potencial.

Profissionais de saúde devem estar alertas quanto ao diagnóstico precoce da síndrome de acidose láctica/esteatose hepática em pacientes grávidas infectadas pelo HIV recebendo estavudina.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Lactação

Não se sabe se a estavudina é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial da estavudina em provocar reações adversas em lactentes, as mães devem ser instruídas a suspender a amamentação se estiverem recebendo SVUDIN®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A estavudina não inibe a maioria das isoformas do citocromo P450CYP1A2, CYP2C19, CY2D6, e CYP3A4, é improvável que interações entre fármacos clinicamente significantes irão ocorrer com fármacos metabolizados através destas vias.

A estavudina não se liga as proteínas plasmáticas e não é esperado que afete a farmacocinética dos fármacos que se ligam a estas proteínas.

Embora não tenham sido realizados estudos sobre interações de fármacos específicos com inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos, tais como efavirenz ou nevirapina, interações clinicamente significativas não se espera uma vez que a estavudina é metabolizado por outra via e seria improvável competir pelas mesmas enzimas metabólicas e vias de eliminação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

SVUDIN® pó para solução oral deve ser conservado à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade. Após a reconstituição, a solução de SVUDIN® deve ser armazenado em frasco bem fechado sob refrigeração (entre 2°C a 8°C). Descartar a porção não usada após 30 dias.

“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.”

Aspectos físicos e organolépticos

Pó branco a quase branco, livre de partículas estranhas. O aspecto da solução reconstituída é de uma solução ligeiramente viscosa, levemente turva, isenta de partículas estranhas. O odor é de tangerina.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

SVUDIN® pode ser administrado sem levar em conta as refeições.

Modo de preparo:

Pó para solução Oral 1 mg/mL

PARA OBTER A EFICÁCIA ADEQUADA DO PRODUTO, A RECONSTITUIÇÃO DEVE SER FEITA EXCLUSIVAMENTE EM FARMÁCIAS HOSPITALARES OU DE MANIPULAÇÃO.

1. Adicionar 202 mL de água purificada no frasco.
2. Agitar bem ate o pó estar completamente dissolvido. A solução pode tornar-se levemente turva.
3. Administrar a solução com auxilio do copo medida.
4. Agitar bem o frasco antes de cada dose e manter o frasco bem fechado, conservando-o em refrigerador, entre 2 e 8° C. A porção remanescente no frasco, que não tenha sido usada, deve ser descartada após 30 dias da preparação.

Posologia

A dose inicial recomendada baseada no peso corporal é a seguinte:

Adultos (12 anos ou mais)

40mg cada 12 horas para pacientes ≥60 kg

30mg cada 12 horas para pacientes < 60 kg

Pacientes Pediátricos

1 mg/kg cada 12 horas para pacientes < 30 kg

30 mg cada 12 horas para pacientes ≥30 kg a < 60 kg

40mg cada 12 horas para pacientes ≥60 kg

Ajuste de Dose - Neuropatia periférica: os pacientes devem ser monitorizados com relação ao desenvolvimento de neuropatia periférica. Caso desenvolvam sintomas, o tratamento com o SVUDIN® deve ser imediatamente interrompido.

Adultos: Os sintomas podem desaparecer caso a terapia seja prontamente retirada. Alguns pacientes podem passar por uma piora temporária dos sintomas após a descontinuação da terapia. Se os sintomas forem satisfatoriamente resolvidos, o retorno ao tratamento com o SVUDIN® pode ser considerado, usando-se o seguinte esquema posológico:

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Unidade Corifeu – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

20mg cada 12 horas para pacientes ≥60 kg

15mg cada 12 horas para pacientes < 60 kg

Pacientes Pediátricos: Os dados com relação à retomada do tratamento ou ajuste de dose da estavudina nestes pacientes são insuficientes.

Ajuste de dose - Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste inicial da dosagem. Elevações clinicamente significativas das transaminases hepáticas TGP(ALT)/TGO(AST) > 5 vezes o limite superior normal devem ser controladas da mesma maneira como para a neuropatia periférica.

Ajuste de dose - Insuficiência renal

Adultos: SVUDIN® pode ser administrado para pacientes adultos com insuficiência renal. As seguintes dosagens são recomendadas:

CLEARANCE DE CREATININA (mL/min)	DOSAGEM RECOMENDADA DE SVUDIM® POR PESO	
	≥ 60kg	< 60kg
> 50*	40 mg a cada 12 horas	30 mg a cada 12 horas
26-50	20 mg a cada 12 horas	15 mg a cada 12 horas
< 25**	20 mg a cada 24 horas	15 mg a cada 24 horas

* Dose normal, sem necessidade de ajuste.

** Para pacientes em hemodiálise, a dose diária de SVUDIN® deve ser administrada após a conclusão da sessão. Em dias que não há diálise, o SVUDIN® deve ser administrado no mesmo período do dia em que foi administrado nos dias de diálise.

Pacientes Pediátricos: visto que a excreção urinária é também uma importante via de eliminação da estavudina em pacientes pediátricos, o “clearance” de estavudina pode ser alterado nos pacientes pediátricos com disfunção renal. Embora os dados sejam insuficientes para recomendar um ajuste na dose da estavudina , uma redução na dose de SVUDIN® e/ou um aumento nos intervalos entre elas pode ser considerado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maior toxicidade clínica da estavudina é a neuropatia periférica, sendo a mesma relacionada com a dose. Também foi observado discreta elevação das transaminases hepáticas.

As principais reações adversas observadas durante estudos comparativos entre doses de 40mg duas vezes ao dia de estavudina e doses de 200mg de zidovudina, três vezes ao dia, em pacientes com doença por HIV menos avançada, foram respectivamente:

Neuropatia periférica: SVUDIN® pode ser associado com neuropatia periférica, a qual está relacionada à dose e ocorre mais frequentemente nos pacientes com infecção avançada pelo HIV ou com histórico de neuropatia periférica ou terapia concomitantemente com droga neurotóxica, incluindo didanosina. Os pacientes devem ser monitorados com relação ao desenvolvimento de neuropatia periférica, a qual, em geral, se caracteriza por dormência, formigamento ou dor nos pés ou nas mãos. A neuropatia periférica relacionada à estavudina pode ser solucionada com a imediata descontinuação da terapia. Em alguns casos, os sintomas podem apresentar uma piora temporária após a descontinuação da terapia. O reinício do tratamento com SVUDIN® pode ser considerado, caso os sintomas sejam completamente removidos. Caso uma redução de dose seja segura, recomenda-se usar metade da dose (ver posologia/ ajuste de dose neuropatia periférica)

Pancreatite: a pancreatite foi, em geral, atribuída ao estágio avançado da doença ou ao tratamento prévio ou concomitantemente com didanosina (com ou sem hidroxiuréia). As ocorrências não foram relacionadas à dose, sendo ocasionalmente fatais. Pacientes com histórico de pancreatite apresentaram maior risco de recidiva (ver advertências e preocupações)

Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

Unidade II – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

Unidade Corifeu – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Acidose láctica: como ocorre com outros análogos de nucleosídeos, relatou-se após a comercialização do produto raras ocorrências de acidose láctica, as quais foram fatais em alguns casos e em geral estavam associadas com esteatose hepática grave (ver advertências).

Fraqueza muscular: tratamento com estavudina tem sido raramente associada com fraqueza muscular, ocorrendo predominantemente no envolvimento da hiperactemia sintomática ou síndrome da acidose láctica. Se fraqueza motora for desenvolvida, SVUDIN® deve ser descontinuado.

Anormalidade laboratorial

Estes eventos foram incluídos devido à sua gravidade, freqüência de relato, relação causal com estavudina ou uma combinação destes fatores:

- **Distúrbios hematológicos:** trombocitopenia.

- **Fígado:** hiperlactatemia sintomática / acidose láctica e esteatose hepática, hepatite e insuficiência hepática.

- **Sistema nervoso:** insônia, fraqueza motora grave (a maioria geralmente relatada envolvendo hiperlactatemia sintomática ou síndrome da acidose láctica (ver advertências e precauções)

Pacientes pediátricos

Os eventos adversos e as anormalidades laboratoriais foram, em geral, similares àquelas observadas em adultos. Como os relatos de neuropatia periférica são menos freqüentes nos pacientes pediátricos, pode haver dificuldade na identificação de seus sintomas nesta população de pacientes.

10. SUPERDOSE

Experiências com adultos tratados com 12 a 24 vezes a dose diária recomendada de estavudina não mostraram toxicidade aguda. A estavudina pode ser removida por hemodiálise sendo o desvio padrão médio do clearance de estavudina de 120 ± 18 mL/min. Não se tem conhecimento se a estavudina é eliminada por diálise peritoneal

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0298.0233

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ nº: 44734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo/cartucho

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

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



PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/06/2014.



-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão de texto de bula – RDC 60/12	25/06/2014	-----	-----	10457 – SIMILAR - Inclusão de texto de bula – RDC 60/12		VP e VPS	Pó para Solução Oral Embalagem com frasco plástico de 210 mL para preparar 200 mL + copo-medida.