

BULA VIDEX EC (didanosina) CÁPSULAS

Ministério da Saúde

VIDEX ® EC

didanosina

USO ORAL

APRESENTAÇÃO

VIDEX EC 250 mg ou 400 mg cápsulas é apresentado em frascos com 30 cápsulas contendo grânulos de liberação retardada.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

Ingredientes inativos: amidoglicolato de sódio, carmelose sódica, copolímero do ácido metacrílico, ftalato de etila, talco e hidróxido de sódio.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

VIDEX EC demonstrou promover um controle sobre os efeitos da AIDS. A didanosina interfere na capacidade do vírus HIV de se multiplicar.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

VIDEX EC é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais no tratamento da infecção do HIV.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

Você não deve utilizar VIDEX EC se for alérgico à didanosina ou a qualquer dos componentes da formulação.

Advertências

Acidose láctica/ hepatomegalia grave com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia (aumento no tamanho do fígado) grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatados com o uso de análogos de nucleosídeos isolados 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. VIDEX EC deve ser administrado com cautela em pacientes com risco conhecido de doença hepática.

Desordens hepáticas

Hepatotoxicidade e falência hepática resultando em morte foram reportadas 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 didanosina não foram estabelecidas em pacientes com desordens hepáticas significativas. Durante a terapia de combinação antirretroviral, pacientes com doença hepática pré-existente, incluindo hepatite crônica ativa, que apresentam um aumento de frequência das anormalidades de função hepática, incluindo eventos adversos sérios e potencialmente fatais, devem ser monitorados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de piora hepática nestes pacientes, a interrupção ou descontinuação deve ser considerada. No caso de terapia antiviral para hepatite B e C concomitante, verifique as informações relevantes do produto para as interações medicamentosas.

Pancreatite

Há casos de pancreatite fatal e não-fatal durante o tratamento com VIDEX EC, usada de forma isolada ou em combinação com outros antirretrovirais. Os pacientes tratados com VIDEX EC, juntamente com estavudina, podem ter maior risco de apresentar pancreatite. Você deve procurar seu médico imediatamente se você apresentar dor e inchaço no estômago, náusea, vômito e febre.

Há pacientes que apresentam maior risco relacionado a pancreatite. São pacientes que apresentam infecção avançada pelo HIV, com histórico de pancreatite, pacientes idosos, ou com doença nos rins se tratados sem ajuste de dose. Se este for o seu caso, você deve utilizar VIDEX EC com cautela e deve sempre ter acompanhamento médico para verificar sinais e sintomas de pancreatite.

Hipertensão portal não cirrótica (aumento da pressão sanguínea na veia porta)

A ocorrência de hipertensão portal não cirrótica durante a prática clínica tem sido relatada, incluindo casos que levaram ao transplante de fígado ou morte. O aparecimento de sinais e sintomas variou de meses a anos após o início do tratamento com didanosina. Seu médico deve monitorá-lo para os primeiros sinais de hipertensão portal, como trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue) e esplenomegalia (aumento no tamanho do baço) durante visita médica de rotina.

Insuficiência hepática

Há casos raros de insuficiência hepática durante o tratamento com didanosina. Além disso, não se conhece a causa deste ocorrido.

O tratamento com VIDEX EC poderá ser suspenso se você apresentar elevação das enzimas do fígado. A reintrodução deste tratamento deve ser considerada de acordo com a avaliação médica.

Alterações na retina ou no nervo óptico

Alterações da retina e do nervo óptico foram relatadas em pacientes recebendo didanosina. Exames periódicos da retina devem ser considerados por pacientes recebendo VIDEX EC.

Disfunção renal

Pacientes com disfunção renal (perda da função dos rins) têm maior chance de intoxicação com didanosina, pois acabam eliminando a droga em menor quantidade do que a normal.

Neuropatia periférica

Pacientes que já apresentaram neuropatia periférica ou que estão recebendo didanosina em combinação com outras drogas tóxicas para o sistema nervoso, podem ter maior risco para neuropatia periférica.

Alterações na gordura corporal (redistribuição de gordura)

Alteração na gordura corporal tem sido observada em alguns pacientes em tratamento com antirretrovirais. Estas mudanças podem incluir mais gordura na região superior das costas e pescoço, mamas ou peito e tronco, e menos gordura em suas pernas, braços e rosto.

Alterações no sistema imune (síndrome da reconstituição imune)

Seu sistema imunológico pode ficar mais forte ou começar a combater infecções incubadas no seu corpo por um longo período. Informe ao seu médico se você apresentar novos sintomas ou piora dos sintomas de infecção após o início do tratamento com antirretrovirais, como VIDEX EC.

Pacientes em dieta de restrição de sódio

As formulações de VIDEX EC cápsulas 250 mg e 400 mg contém respectivamente 1,06 mg e 1,70 mg de sódio.

Precauções

Gravidez

Se você estiver grávida, somente deverá usar VIDEX EC se o benefício justificar o risco envolvido. Foram relatados casos de acidose láctica fatal em mulheres grávidas que receberam a associação de didanosina e estavudina com outros agentes antirretrovirais. A associação de didanosina e estavudina deve ser usada com cautela durante a gravidez e é recomendada apenas se o benefício superar claramente o risco ao paciente e ao feto.

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

Amamentação

Recomenda-se que a mulher que esteja tomando didanosina não amamente devido ao potencial de ocorrência de reações adversas sérias em crianças recebendo aleitamento materno. Para evitar a transmissão pós-natal, mães infectadas devem ser aconselhadas a não amamentar. Você não deve usar este medicamento se estiver grávida ou amamentando, somente sob orientação médica. O médico deverá ser informado em casos de gravidez ou amamentação durante o uso deste medicamento.

Outras infecções

Mesmo que você esteja utilizando didanosina, é possível que você continue a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV.

Uso em crianças

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

Uso em idosos

Houve uma maior frequência de pancreatite em idosos.

Como os pacientes idosos apresentam maior risco de diminuição da função renal, a escolha de VIDEX EC deve ser cautelosa. Deve-se, também, ter acompanhamento médico em relação à função renal. VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída.

Interações medicamentosas

O uso concomitante de VIDEX EC e drogas conhecidas por causarem neuropatia periférica ou pancreatite pode aumentar o risco destas toxicidades.

alopurinol: é recomendável que você não use alopurinol juntamente com VIDEX EC.

metadona: caso você tenha que usar VIDEX EC com metadona, o seu médico poderá indicar um aumento na dosagem de VIDEX EC.

tenofovir disoproxil fumarato: se você estiver tomando tenofovir juntamente com VIDEX EC seu médico indicará uma redução da dose de VIDEX EC. Os pacientes devem ser monitorados quanto a eventos adversos relacionados à didanosina.

Não há interação medicamentosa entre VIDEX EC e o **indinavir**. Portanto, estes dois medicamentos podem ser administrados juntos.

VIDEX EC cápsulas pode ser administrado com drogas que possam ser afetadas pelo ácido gástrico, por exemplo, os antifúngicos orais **cetoconazol** e **itraconazol**.

VIDEX EC pode ser administrado com **tetraciclina** e agentes antimicrobianos da classe das **quinolonas**.

Você deve tomar cuidado quando usar **ribavirina** com VIDEX EC.

Você deve informar ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Interação com alimentos

VIDEX EC deve ser usado de estômago vazio.

Você não deve usar este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

Aspecto físico e características 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.

VIDEX EC cápsulas deve ser administrado com estômago vazio.

Você não deve partir ou mastigar este medicamento.

Posologia

O seu médico indicará a dose ideal para você, com base no seu peso corporal e função renal.

Adultos

A dose diária recomendada de VIDEX EC cápsulas depende do peso corporal, como descrito abaixo:

Esquema posológico para Adultos	
Peso do paciente	VIDEX EC cápsulas
Maior ou igual a 60 kg	400 mg uma vez ao dia
Menor que 60 kg	250 mg uma vez ao dia

Este medicamento deve ser utilizado somente uma vez por dia.

Tente não esquecer de tomar VIDEX EC, mas se você esquecer, tome o mais rápido possível. Se já estiver perto do horário da próxima dose, pule a dose que foi esquecida e tome o medicamento no horário habitual.

Pacientes Pediátricos

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

Ajuste da dose

Pacientes com disfunção renal

Adultos: se você apresenta *clearance* de creatinina maior ou igual a 60 mL/min/1,73 m² (este resultado é obtido através de exames, que o seu médico irá solicitar), o seu médico irá indicar a dose normal de VIDEX EC.

Em pacientes adultos com disfunção renal, a dose de didanosina deve ser ajustada para compensar a menor taxa de eliminação. VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída (*clearance* de creatinina menor que 60 mL/min/1,73 m²).

Pacientes idosos: os idosos apresentam maior risco de diminuição da função renal, portanto, a escolha da dose deve ser feita com cautela pelo médico. Além disso, estes pacientes devem ter função renal monitorada. VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída.

Pacientes com disfunção hepática

Não há dados suficientes que possam recomendar um ajuste de dose para pacientes com disfunção hepática (diminuição da função do fígado).

Pacientes com sintomas de neuropatia periférica

Caso ocorram sintomas de neuropatia periférica, seu médico deverá interromper seu tratamento com VIDEX EC até que estes sintomas desapareçam.

Tratamento concomitante

Seu médico poderá recomendar a redução da dose de VIDEX EC quando administrado concomitante com a droga tenofovir disoproxil fumarato.

Neste caso, recomenda-se a seguinte dose: 250 mg (peso maior ou igual 60 kg) de VIDEX EC uma vez ao dia ou 200 mg (peso menor que 60 kg) de outras formulações de didanosina disponíveis, juntamente com tenofovir e uma refeição leve (< 400 calorias, < 20% de gordura) ou em jejum.

Você deve seguir orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Você não deve interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, você deve observar o seu aspecto.

REAÇÕES ADVERSAS

Uma grave toxicidade da didanosina é a pancreatite (inflamação do pâncreas). Outras toxicidades importantes incluem acidose láctica e hepatomegalia (aumento no tamanho do fígado) grave com esteatose, alterações da retina e neurite óptica e neuropatia periférica.

Quando didanosina é usada com outros agentes que causam toxicidades parecidas, há maior risco do que quando este medicamento é utilizado sozinho. Este é o caso da administração de didanosina com estavudina, em que há maior risco de anormalidades hepáticas e neuropatia periférica.

Ao receber didanosina, há possibilidade de você desenvolver neuropatia periférica, normalmente caracterizada por dormência nas extremidades de ambos os lados do corpo, formigamento, dor nos pés e com menor frequência, nas mãos.

Em um estudo envolvendo 482 pacientes tratados com didanosina comprimidos mais estavudina e nelfinavir, e em um estudo que avaliou VIDEX EC cápsulas como parte de um regime triplo em 255 pacientes 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:

Sistema Nervoso: comum: sintomas neurológicos periféricos (incluindo neuropatia) e cefaléia (dor de cabeça).

Gastrointestinal: muito comum: diarreia; comum: náusea, vômito, dor abdominal.

Pele e tecidos subcutâneos: comum: erupção cutânea e coceira.

Geral: comum: fadiga

Nos estudos clínicos usando uma formulação tamponada de didanosina foi observada pancreatite resultando na morte de um paciente que recebeu didanosina mais estavudina e nelfinavir, de um paciente que recebeu didanosina mais estavudina e indinavir e de dois dos 68 pacientes que receberam didanosina mais estavudina, indinavir e hidroxiureia.

Anormalidades laboratoriais: Foram relatadas anormalidades dos testes laboratoriais em pacientes recebendo didanosina comprimidos e VIDEX EC cápsulas no estudo.

Experiência durante a prática clínica

Os eventos adversos a seguir foram identificados após a aprovação do uso de didanosina em uma diferente formulação (tamponada) em relação às cápsulas:

Distúrbios gerais: queda de cabelo, reação anafilática, astenia, febre/calafrios e dor.

Distúrbios digestivos: anorexia, dispepsia (indigestão) e gases.

Distúrbios das glândulas exócrinas: pancreatite (incluindo casos fatais), inflamação de glândulas sub-maxilares, aumento da glândula parótida, boca seca e olhos secos.

Distúrbios das células sanguíneas: anemia, granulocitopenia, leucopenia (quantidade menor e anormal das células de defesa do sangue) e trombocitopenia (quantidade menor e anormal de plaquetas).

Distúrbios do fígado: acidose láctica e esteatose hepática, hepatite e insuficiência hepática, hipertensão portal não cirrótica (pressão sanguínea elevada na veia porta do fígado).

Distúrbios metabólicos: diabetes mellitus, aumento do nível sérico de fosfatase alcalina, hipoglicemia (baixa quantidade de glicose no sangue) e hiperglicemia (alta quantidade de glicose no sangue).

Distúrbios musculoesqueléticos: dor muscular, rabdomiólise incluindo insuficiência renal aguda e hemodiálise, dor nas articulações e miopatia.

Distúrbios oftalmológicos: despigmentação da retina (perda de cor da retina) e neurite óptica.

Você deve informar ao seu médico, caso apareça reações indesejáveis, ou seja, qualquer reação que é diferente do efeito esperado.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose de didanosina. Caso você tome este medicamento em uma quantidade maior do que a recomendada, é possível o aparecimento de pancreatite, neuropatia periférica, hiperuricemia (aumento de ácido úrico no sangue) e disfunção hepática.

Em caso de superdose, você deve procurar um médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação e Microbiologia

A didanosina (também conhecida como 2',3'- dideoxinosina ou ddI), um análogo sintético do nucleosídeo deoxiadenosina, é um inibidor *in vitro* da replicação 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 não ser maior que 25 horas *in vitro*. A meia vida do ddATP intracelular *in vivo* não foi medida.

A relação entre susceptibilidade do HIV *in vitro* 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, métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) e na progressão da doença.

Susceptibilidade do HIV 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 droga necessária para inibir a replicação viral em 50% (CI50) variou de 2,5 a 10 µM (1µM = 0,24 µg/mL) em linhas 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 apresentam uma ou mais mutações associadas à didanosina.

Resistência cruzada

Isolados HIV-1 de 2 de 39 pacientes recebendo terapia combinada por mais de 2 anos com zidovudina e didanosina exibiram diminuição na susceptibilidade para didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina e zidovudina em cultura celular. Estes isolados apresentavam 5 mutações (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.

Farmacocinética

A didanosina é rapidamente degradada em pH ácido (por exemplo, ácido gástrico). A didanosina contida nos grânulos das cápsulas de VIDEX EC é protegida contra o ácido gástrico por um revestimento entérico, que dissolve quando os grânulos esvaziam-se no pH maior do intestino delgado, local de absorção do fármaco. 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/ dispersáveis. A concentração plasmática máxima (C_{max}) das cápsulas EC é 60% daquela dos comprimidos mastigáveis/ dispersáveis, o tempo para atingir a C_{max} (T_{max}) é de 2 horas após a administração da cápsula EC comparado com 0,67 horas para o comprimido mastigável/ dispersável.

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

Efeito da Alimentação

VIDEX EC cápsulas deve ser ingerido com o estômago vazio. Comparado com as condições em jejum, na administração de VIDEX EC cápsulas com refeições gordurosas houve uma diminuição significativa de C_{max} (46%) e a AUC (19%) da didanosina. A coadministração de VIDEX EC cápsulas com refeições leves, 1 hora antes das refeições leves, ou 2 horas após as refeições leves resultou em significativa diminuição em C_{max} (22%, 15% e 15% respectivamente) e 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_{max} e AUC comparado aos valores obtidos nas condições em jejum. Comparada cápsulas intactas administradas em jejum, a coadministração de grânulos de VIDEX EC com iogurte ou suco de maçã, resultou em uma diminuição significativa de C_{max} (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 fármaco envolvendo o deslocamento dos sítios de ligação não é antecipada. No estado de equilíbrio, o volume de distribuição médio é de 54L, após 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 segue 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, adicionalmente a 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 acumulação.

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 fármaco 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 **POSOLOGIA: 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 da AUC média e C_{max} após uma dose de 400 mg de didanosina foi aproximadamente 13% e 19% maior, respectivamente, em pacientes com disfunção hepática comparado aos pacientes saudáveis. Os valores da AUC e C_{max} 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 desde o nascimento até os 17 anos de idade. Embora exista variabilidade significativa entre os pacientes, os valores de C_{max} e AUC aumentam proporcionalmente à 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.

Interações medicamentosas

As tabelas 1 e 2 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 fármacos. As recomendações clínicas com base nos estudos de interação medicamentosa para os fármacos em ambas as formas estão incluídas no item **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**.

Tabela 1: Resultados dos estudos de interação medicamentosa com VIDEX EC: efeitos da coadministração de fármacos nos valores plasmáticos de AUC e C_{max} da didanosina.				
Fármaco	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} , 300mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	400mg dose única em jejum 2 horas antes de tenofovir	26	↑ 48% (31, 67%)	↑ 48% (25, 76%)
tenofovir ^{b,c} , 300mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	400mg dose única com tenofovir e uma refeição leve	25	↑ 60% (44, 79%)	↑ 64% (41, 89%)
tenofovir ^{b,c} , 300mg uma vez ao dia com refeição leve ^d	200mg 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
	325mg 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 é exibido. ^b todos os estudos foram conduzidos em voluntários sadios com peso maior ou igual a 60 kg com <i>clearance</i> de creatinina maior ou igual a 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_{max} foram 15 e 16, respectivamente.				

Tabela 2: resultados dos estudos de interação medicamentosa com VIDEX EC: efeitos da didanosina nos valores de AUC e C_{max} na coadministração de fármacos.

Droga	Dose de didanosina	n	Alteração (%) dos parâmetros farmacocinéticos de fármacos coadministrados ^{a,b}	
			AUC da droga coadministrada (90% IC)	C_{max} da droga coadministrada (90% IC)
ciprofloxacina, 750 mg dose única	400mg dose única	16	↔	↔
indinavir, 800 mg dose única	400mg dose única	23	↔	↔
cetoconazol, 200 mg dose única	400mg 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 ^b , 300 mg uma vez ao dia com refeição leve ^c	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 é exibido.

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

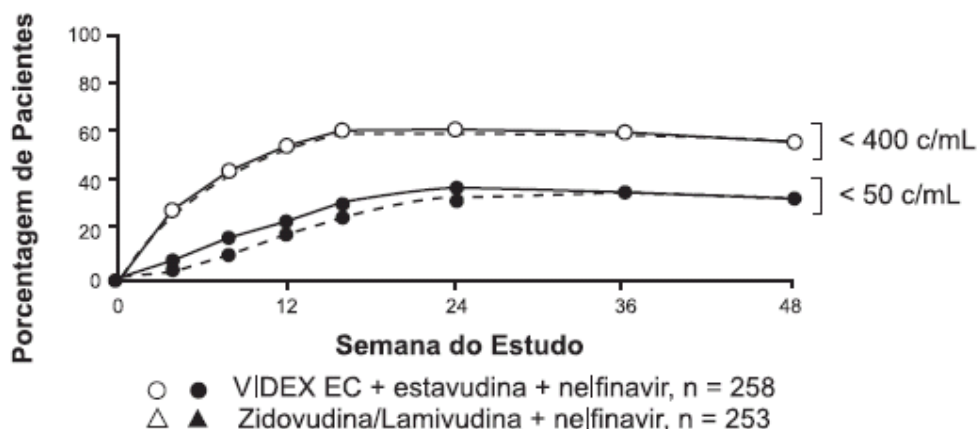
^c tenofovir disoproxil fumarato.

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

RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo AI454-152 foi um estudo multinacional, aberto, randomizado, de 48 semanas que comparou VIDEX EC (400 mg uma vez ao dia) mais estavudina (40 mg duas vezes ao dia), e nelfinavir (750 mg três vezes ao dia) com zidovudina (300 mg)/ lamivudina (150 mg) combinadas duas vezes ao dia com 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 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 < 400 e < 50 cópias/mL e resultados de pacientes até 48 semanas estão resumidos na Figura 1 e Tabela 3, respectivamente:

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 3: Resultado do tratamento em 48 semanas, AI454-152.

Resultado	Porcentagem de Pacientes com RNA HIV < 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL)	
	VIDEX EC + estavudina + nelfinavir (n = 258)	Nelfinavir + Lamivudina/zidovudina ^a (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 combinado de lamivudina/ zidovudina.
^b Correspondem as taxas na semana 48 na figura 1.
^c Pacientes que atingiram e mantiveram confirmadas menos de 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) de RNA de HIV até a semana 48.
^d Inclui rebote viral até ou antes da semana 48 e falha em atingir menos de 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) de RNA de HIV.
^e Inclui perda de seguimento, retirada de pacientes, descontinuação devido à decisão médica, nunca tratados e outras razões.

INDICAÇÕES

VIDEX EC é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais no tratamento da infecção do HIV.

CONTRAINDICAÇÕES

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

VIDEX EC cápsulas deve ser administrado com estômago vazio.

As cápsulas de VIDEX EC devem ser ingeridas de forma intacta (não devem ser abertas ou mastigadas).

Deve ser armazenado em frasco bem fechado.

POSOLOGIA**Adultos**

A dose diária recomendada de VIDEX EC cápsulas é dependente do peso corporal, sendo administrada uma vez ao dia, como descrito abaixo.

Peso do paciente	Dose Diária Total
Maior ou igual 60 kg	400 mg
Menor que 60 kg	250 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 haver 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 (menor que 60 mL/min/1,73 m²) (vide **POSOLOGIA: Pacientes com disfunção renal**).

Ajuste de dose**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 60 mL/min/1,73 m²). A redução recomendada na dose e/ou no intervalo da dose, com base no *clearance* de creatinina, é a seguinte:

Dose recomendada para pacientes com disfunção renal usando comprimidos de didanosina

Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m²)	Peso do Paciente		Intervalo
	Maior ou igual 60 Kg	Menor que 60 Kg	
Maior ou igual 60 (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

Em 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 VIDEX EC 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 **ADVERTÊNCIAS**).

Pacientes com sintomas de neuropatia periférica

Caso ocorram sintomas de neuropatia periférica (vide **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 coadministrado com tenofovir:

250 mg (peso: 60 kg ou mais) de VIDEX EC uma vez ao dia ou 200 mg (peso menor que 60 kg) de outras formulações de didanosina disponíveis, juntamente com tenofovir e uma refeição leve (< 400 calorias, < 20% de gordura) ou em jejum.

ADVERTÊNCIAS

Acidose láctica/ hepatomegalia grave com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas 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 o risco envolvido (vide **ADVERTÊNCIAS: 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. 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 reportadas 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 didanosina 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 sérios e potencialmente fatais, devem ser monitorados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de piora hepática nestes pacientes, a interrupção ou descontinuação deve ser

considerada. No caso de terapia antiviral para hepatite B e C concomitante, verifique as informações relevantes do produto para as interações medicamentosas.

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 se 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 constituiu-se também em uma complicação isolada da infecção pelo HIV.

Quando for necessário o tratamento com drogas conhecidas 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 saudáveis e que pode aumentar o risco de toxicidades relacionada à dose como a pancreatite. Recomenda-se que as duas drogas não sejam coadministradas (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

VIDEX EC deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco relacionados a pancreatite. Por exemplo, os pacientes a seguir podem ter aumento do risco de desenvolverem 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 risco.

Hipertensão portal não cirrótica

Ocorrência de hipertensão portal não cirrótica durante a prática clínica tem sido relatada, incluindo casos que levaram ao transplante do 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. Aparecimento de sinais e sintomas variou de meses a anos após o início da terapia com didanosina. Características presentes comuns incluíram: elevação de enzimas hepáticas, varizes de esôfago, hematêmese, ascite e esplenomegalia.

Pacientes recebendo VIDEX EC devem ser monitorados para os primeiros sinais de hipertensão portal (por ex.: trombocitopenia e esplenomegalia) durante visita 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 tomando didanosina. Exames periódicos da retina devem ser considerados para pacientes em tratamento com VIDEX EC. Deve-se considerar a modificação do tratamento com base na determinação 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* da fármaco (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída (menor que 60 mL/min/1,73 m²) (vide **POSOLOGIA: Pacientes com disfunção renal**).

Neuropatia periférica

Pacientes com histórico de neuropatia periférica ou aqueles utilizando 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 **REAÇÕES ADVERSAS**).

Síndrome da reconstituição imune

A Síndrome da Reconstituição Imune tem sido reportada em pacientes tratados com terapia antirretroviral, incluindo VIDEX EC. Em pacientes com deficiência imune severa no período de início da terapia antirretroviral, uma reação inflamatória por patógenos indolentes ou patógenos oportunistas residuais pode aumentar e causar condições clínicas graves ou agravação dos sintomas. Exemplos relevantes são as retinitis por citomegavírus, infecção por micobactérias generalizada e/ou focal e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Qualquer sintoma inflamatório deve ser avaliado e o tratamento iniciado, quando necessário.

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 **ADVERTÊNCIAS: 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 constatarem evidência de embriotoxicidade, fetotoxicidade ou efeitos teratogênicos. Um estudo em ratos demonstrou que a didanosina e/ou seus metabólitos passam para o 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 várias drogas são excretadas 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 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. 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 ao fármaco, 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 biológica e farmacologicamente relevantes. Em doses significativamente elevadas *in vitro*, os efeitos genotóxicos da didanosina foram similares em magnitude a dose observada com os nucleosídeos naturais do DNA.

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 EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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 **ADVERTÊNCIAS: Pancreatite**).

Como os pacientes idosos são mais propensos a apresentarem diminuição da função renal, deve-se usar de cautela na escolha de VIDEX EC. A função renal deve ser monitorada. VIDEX EC não é recomendado para pacientes com função renal diminuída (menor que 60 mL/min/1,73 m²) (vide **POSOLOGIA: Pacientes com disfunção renal**).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A coadministração de VIDEX EC com drogas conhecidas por causarem neuropatia periférica ou pancreatite pode aumentar o risco destas toxicidades (vide **ADVERTÊNCIAS: Pancreatite e Neuropatia Periférica**).

alopurinol: quando os comprimidos de didanosina foram coadministrados 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. Adicionalmente, o risco de toxicidade relacionada à dose, como pancreatite (vide **ADVERTÊNCIAS: Pancreatite**), pode aumentar se didanosina e alopurinol forem coadministradas. É recomendado que essas duas drogas não sejam coadministradas.

metadona: quando os comprimidos de didanosina foram administrados em pacientes dependentes de opiáceos (n=16) tratados cronicamente com metadona, a exposição a didanosina, 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 1. 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 isolada foi observado quando comprimidos mastigáveis e comprimidos dispersáveis de didanosina foram administrados 1 hora antes de tenofovir, ambos em estado de 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 as doses recomendadas de VIDEX EC administradas em estado de jejum. Portanto, uma redução da dose de didanosina é recomendada quando coadministrada com tenofovir. Cautela deve ser usada quando coadministrada doses

reduzidas de didanosina, tenofovir e um NNRTI (inibidor de transcriptase reversa não-nucleosídeo) para pacientes virgens de tratamento com alto nível de carga viral basal, dado que tal uso tem sido associado com altas taxas de falha viral e resistência emergente em estágio inicial. Supressão da contagem das células CD4 tem sido observada em pacientes recebendo tenofovir disoproxil fumarato com 400 mg de didanosina diários. Todos os pacientes recebendo concomitantemente tenofovir disoproxil fumarato e didanosina devem ser cuidadosamente monitorados para eventos adversos relacionados à didanosina e a resposta clínica.

Não há interação medicamentosa entre VIDEX EC e o **indinavir**. Portanto, estes dois produtos podem ser administrados concomitantemente.

VIDEX EC cápsulas pode ser administrado concomitantemente com drogas que possam ser afetadas pelo ácido gástrico, por exemplo, os antifúngicos azólicos orais cetoconazol e itraconazol.

VIDEX EC pode ser administrado 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 foi relatada 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 alimentar

A ingestão de didanosina com alimentos reduz a quantidade de didanosina absorvida, independentemente da formulação utilizada (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). VIDEX EC deve ser administrado com o estômago vazio (vide **POSOLOGIA** e **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

REAÇÕES ADVERSAS

Uma grave toxicidade de didanosina é a pancreatite. Foram observados casos de pancreatite resultando em morte com pacientes que receberam didanosina de forma isolada ou em regimes combinados (incluindo combinações contendo estavudina) em estudos clínicos controlados e em relatos espontâneos (vide **ADVERTÊNCIAS**). Pacientes tratados com didanosina 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 **ADVERTÊNCIAS**) e neuropatia periférica (vide **ADVERTÊNCIAS** e **POSOLOGIA**).

Quando didanosina 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 o maior risco de anormalidades hepáticas e neuropatia periférica (vide **ADVERTÊNCIAS**).

Pacientes recebendo didanosina 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, neuropatia tem ocorrido mais frequentemente em pacientes com história prévia de neuropatia ou uso concomitante com droga neurotóxica, inclusive estavudina.

Em um estudo aberto (Estudo AI454-148) envolvendo 482 pacientes tratados com didanosina comprimidos mais estavudina e nelfinavir e em um estudo aberto (AI454-152) que avaliou VIDEX

EC cápsulas como parte de um regime triplo em 255 pacientes 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:

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, em um paciente que recebeu didanosina mais estavudina e indinavir e em dois dos 68 pacientes que receberam didanosina mais estavudina, indinavir e hidroxiureia (vide **ADVERTÊNCIAS: Pancreatite**).

Experiência durante a prática clínica

Os eventos adversos a seguir foram identificados após a aprovação do uso de didanosina. 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:

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

Distúrbios digestivos: anorexia, dispepsia e flatulência.

Distúrbios das glândulas exócrinas: pancreatite (incluindo casos fatais) (vide **ADVERTÊNCIAS**), 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 **ADVERTÊNCIAS**).

Distúrbios metabólicos: diabetes mellitus, aumento do nível sérico de fosfatase alcalina, 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 **ADVERTÊNCIAS**).

Anormalidades laboratoriais

As anormalidades dos testes laboratoriais (grau 3 e 4) 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 TGO	3%	6%

aumento de TGP	3%	5%
aumento de ácido úrico	2%	2%
hiperbilirrubinemia	1%	< 1%

SUPERDOSE

Não há nenhum 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.

ARMAZENAGEM

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

REFERÊNCIAS

1. Final Report for BMS Study AI454-152. Evaluation of HIV RNA suppression produced by a triple combination regimen containing an enteric coated formulation of didanosine (ddl EC) administered once-daily compared to a reference combination regimen. BMS Document Control No. 920010890.
2. Final Report for BMS Study AI454-148. A randomized study of the long-term suppression of plasma HIV RNA levels by triple combination regimens in treatment-naïve subjects. BMS Document Control No. 920003763.
3. Final Report for BMS Study AI454-158. Comparison of HIV RNA suppression produced by triple regimens containing either didanosine enteric coated or didanosine tablet formulations each administered once daily. BMS Document Control No 930000039.
4. Final Study Report for BMS Study AI454-128. Single-dose pharmacokinetic study of didanosine in subjects with mild, moderate, or severe renal impairment not requiring dialysis. BMS Document Control No. 910056400.
5. Pharmacokinetics of didanosine after intravenous and oral administration to HIV seropositive patients with normal or severely impaired renal function (AI454042). BMS Document Control No. 910021874.

nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – COM RETENÇÃO DE RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

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

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 Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07



Rev0711